

University of Groningen

Over de behandeling van zwangeren met een gestoorde bloedsuikercurve en de resultaten ten aanzien van de fetal loss

Omers, Roger

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1960

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Omers, R. (1960). *Over de behandeling van zwangeren met een gestoorde bloedsuikercurve en de resultaten ten aanzien van de fetal loss*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

OVER DE BEHANDELING

**van zwangeren met een
gestoorde bloedsuikercurve
en de resultaten
ten aanzien van
de fetal loss**

R. J. J. OMERS

OVER DE BEHANDELING VAN ZWANGEREN MET EEN
GESTOORDE BLOEDSUIKERCURVE EN DE RESULTATEN
TEN AANZIEN VAN DE FETAL LOSS

STELLINGEN

I

Stoornissen in de glucose-tolerantietest kunnen ernstige gevolgen hebben voor de afloop van de zwangerschap.

II

De behandeling met insuline van patiënten met een in diabetische zin gestoorde glucose-tolerantietest heeft een vermindering van de pathologie van de zwangerschap en van de fetal loss tot gevolg.

III

Uit hoofde van toxicologische overwegingen is het toedienen aan praematuren van chlooramphenicol slechts onder contrôle van de antibioticum-spiegelen in het bloed verantwoord.

Ch. F. Weiss, M.D., A. J. Glazko, Ph. D. and Weston, M.D.
The N. Eng. J. Med 1960 - 262 - 787.

IV

Tijdens intra-craniele chirurgische ingrepen verdient een narcose-methodiek, waarbij controlled respiration met een negatieve drukphase wordt toegepast, de voorkeur boven een methode, waarbij de patiënt spontaan ademt.

V

Er bestaan gegronde redenen om aan te nemen, dat bij de zogenaamde orchitis granulomatosa auto-allergische factoren tegen het sperma een rol spelen.

B. H. Waksman, J. Exp. Med. 1959 - 109 - 311.

VI

Bij het opstellen van de differentiële diagnose ten aanzien van onverklaarde gastro-intestinale bloedingen, vergeet men niet het diverticulum jejuni.

L. T. Schackelford, W. Y. Marcus.
Ann. of Chir. 1960 - 151 - 930.

VII

Ter differentiatie van mycobacterium tuberculosis en atypische mycobacteriën verdient het aanbeveling neutraalrood toe te passen in de voedingsbodem van Löwenstein en het medium volgens Beeuwkes.

Verg. v. d. T.B.C. Stud.Comm., 28 nov. 1959, Utrecht.

VIII

Het verdient aanbeveling om bij de behandeling van een steriliteit, die haar oorzaak vindt in de occlusie der tubae tengevolge van banale infecties, cortison-instillaties via de uterus te laten voorafgaan aan eventuele chirurgische methodieken.

Arnaldo de Moraes et M. Péano.
Gyn. et Obst. 1958 - 57 - 244.

IX

De bepaling van het volume en het Na gehalte in de gescheiden opgevangen urines is een waardevol hulpmiddel bij het stellen van de indicatie tot operatie in gevallen van renale hypertensie door het Goldblatt mechanisme.

X

De eisen, die ten aanzien van de vooropleiding aan de candidaat-verloskundigen gesteld worden, dienen grondig herzien te worden.

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

OVER DE BEHANDELING
VAN ZWANGEREN MET EEN
GESTOORDE BLOEDSUIKERCURVE
EN DE RESULTATEN
TEN AANZIEN VAN
DE FETAL LOSS

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN,
OP GEZAG VAN DE

RECTOR-MAGNIFICUS DR. P. J. BOUMAN,
HOOGLERaar IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID,
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE

TE VERDEDIGEN OP VRIJDAG 16 SEPTEMBER 1960
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

ROGER OMERS
GEBOREN TE 's-GRAVENHAGE

N.V. UITGEVERIJ WINANTS - HEERLEN

Promotor: PROF. DR B. S. TEN BERGE

*Aan mijn Ouders,
Aan mijn Vrouw*

INHOUD:

	Blz.
Inleiding	9
Hoofdstuk 1: Algemene beschouwingen	12
„ 2: Overzicht van de katamnestiche literatuur	14
„ 3: Moederlijke obesitas	23
„ 4: Bloedsuikercurve en belaste obstetrische anamnese	30
„ 5: Het praediabetische kind	51
„ 6: De glucose-tolerantie	55

E i g e n O n d e r z o e k.

Hoofdstuk 7: Opzet van het onderzoek	70
„ 8: Normale en vlakke curve	78
„ 9: Restcurve	81
„ 10: Fetal loss in de anamnese	95
Conclusies	100
Samenvatting	102
Literatuur	125

INLEIDING.

Het probleem van de perinatale sterfte heeft de laatste jaren om verschillende redenen meer belangstelling gekregen. Enerzijds is van verloskundige zijde melding gemaakt van fraaie resultaten ten aanzien van deze sterfte als gevolg van het feit, dat het accent van de verloskundige behandeling verplaatst is naar de praenatale zorg.

Anderzijds is van paediatrische zijde gewag gemaakt van een spectaculaire verbetering in de zuigelingensterfte, waarmee de obstetrische zuigelingensterfte geen gelijke tred gehouden zou hebben.

Het doel van de moderne verloskunde blijft ongetwijfeld om een gezonde moeder na de partus een gezond kind aan te bieden.

In dit streven ligt niet alleen besloten de poging om de perinatale sterfte te verminderen, maar tevens om het verlies aan potentiële levens zo klein mogelijk te maken. De verbeterde inzichten in de physiologie en de pathologie van de zwangerschap, evenals de verbeterde operatieve technieken hebben er toe bijgedragen, dat een groot deel van de fetal loss thans gerubriceerd kan worden onder het hoofd: onbekende oorzaken. Men zou in de verleiding kunnen komen om zich met de bereikte resultaten tevreden te stellen. Deze houding brengt echter het gevaar met zich mee, dat men verwijten dienaangaande zal moeten aanvaarden vanuit een fatalistisch standpunt of met excuses zal moeten beantwoorden. Het is echter geen gemakkelijke opgave om ook maar kleine verbeteringen in de fetal loss aan te brengen, zolang wij nog niet volledig de physiologie van de endrociene organen buiten de zwangerschap beheersen. Men mag dan ook niet verwachten, dat men de reacties van die organen tijdens de zwangerschap en de consequenties van de reacties voor de zwangerschap volledig begrijpt.

Immers de oorzaken van de complicaties, die nu nog dikwijls een rol spelen in de zwangerschap, zijn niet meer zuiver verloskundig van karakter. Zij vinden vaak hun oorsprong in het feit, dat het moederlijk lichaam niet volledig kan voldoen aan de eisen, die het groeiende ei stelt.

Men zou bij andere takken van de medische wetenschap te rade kunnen gaan en van de daar opgedane ervaring gebruik kunnen

maken, wanneer ziektebeelden, die daar bekend zijn, de zwangerschap compliceren. Dit geldt onder meer voor de praediabetische levensfase van de vrouw.

Door katamnestiche onderzoekingen heeft men een inzicht gekregen in de fetal loss van de diabetica in haar praediabetische periode. Deze fetal loss blijkt aanzienlijk te zijn en reeds zeer geruime tijd voor het klinisch manifest worden van de ziekte op te treden.

Wij zouden op deze plaats de polemiek over de latente diabetes en de praediabetes niet willen hervatten, omdat wij evenals Pedowitz en Shlevin van mening zijn, dat deze discussie niet vruchtbaar is.

Wil men genoemde fetal loss kleiner maken, dan zal men een inzicht moeten verkrijgen in het verband tussen koolhydraat-stofwisselingsstoornis en de obstetrische pathologie. Zolang men hierin niet geslaagd is, zal men zich tevreden moeten stellen met een symptomatische, verantwoorde behandeling. Het is mogelijk, dat naast het zuiver research-werk ook de behandeling zelf de inzichten zal verdiepen.

Door enkele onderzoekers (Hoet, Wilkerson, Pedowitz en Shlevin) zijn de resultaten gepubliceerd van de behandeling met insuline van zwangeren met een hoge fetal loss in de anamnese, samengaande met een stoornis in de koolhydraat-stofwisseling.

De resultaten van deze behandeling waren dermate bemoedigend, dat wij eveneens een onderzoek daarnaar hebben ingesteld. Wij hebben daarbij niet alleen onderzocht of er een procentuele verbetering optrad in de fetal loss, maar ons tevens de vraag gesteld of deze behandeling een statistische significantie heeft.

De aanleiding tot dit onderzoek is mede geweest het relatief groot aantal zwangerschappen in de anamnese van de patiënten, die onder behandeling kwamen en tevens het hoge percentage fetal loss in deze anamnesen. Anderzijds ook het hoge percentage van de diabetis-morbiditeit in Zuid-Limburg, zodat een correlatie van deze beide afwijkingen, mede op grond van de recente literatuur, voor de hand lag.

Wij menen aangetoond te hebben, dat er voor een bepaalde groep zwangeren met een somber verloskundig verleden, de prognose voor de toekomst door de behandeling verbeterd kan worden.

In het eerste deel zal een overzicht gegeven worden van de lite-

ratuur, die over het onderwerp handelt. Tevens zullen de criteria worden bepaald, welke aan een orale glucosetolerantie-test in de zwangerschap gesteld mogen worden.

In het tweede gedeelte zal de opzet van het onderzoek en de resultaten ervan worden weergegeven.

De grootste aandacht, wat de insuline-behandeling betreft, werd geschonken aan de patiëntengroep met een vertraagde curve, een praediabetische curve of een diabetische curve.

HOOFDSTUK 1

ALGEMENE BESCHOUWINGEN

In de literatuur van de laatste 15 jaar wordt door verschillende auteurs de aandacht gevestigd op de obstetrische anamnese van vrouwen, bij wie op hun 40ste tot 45ste jaar en zelfs later de diagnose diabetes gesteld wordt.

De somberheid van deze anamnese vindt men weerspiegeld in de hoge fetal loss en de pathologie: abortus, partus immaturus, partus praematurus, perinatale sterfte, congenitale afwijkingen en macrosome kinderen, die dikwijls ante partum of post partum overlijden. Men kan in deze literatuur twee perioden onderscheiden.

De oudste bestaat voornamelijk uit katamnestiche onderzoeken. Uit deze onderzoeken wordt het duidelijk, dat de laatste 5 jaar voor het manifest worden van de diabetes deze pathologie geconcentreerd is. Met Pirart, Sindram e.a. kan men zich terecht afvragen of in deze periode de diabetes reeds niet in latente vorm aanwezig is.

De jongste periode brengt verband tussen de obstetrische pathologie en de glucose-tolerantietest, ofschoon de standardeisen, welke aan deze test gesteld moeten worden, dikwijls niet duidelijk omschreven zijn en bij de verschillende auteurs niet dezelfde zijn.

De laatste tijd zijn er publicaties verschenen van onderzoeken verricht bij normale zwangeren. In het algemeen mag men concluderen, dat de glucose-tolerantie tijdens de zwangerschap niet gestoord is.

Uit onderzoeken van Katsch (1953), Pyke (1957) en ook van Schweitzer (1957) heeft men kunnen afleiden, dat de graviditeit een diabetogene werking heeft.

Vinke en Nagelsmit (1958) konden deze mening met een eigen onderzoek niet bevestigen. Beide laatsten onderzochten echter vrouwen bij wie na het 45e levensjaar diabetes ontstond. Hierdoor zijn die vrouwen, bij wie een latente diabetes door een aantal graviditeiten manifest geworden zou kunnen zijn, niet in het onderzoek betrokken.

Waarschijnlijk hebben zij door deze selectie toe te passen geen invloed van de graviditeit kunnen aantonen op het ontstaan van de diabetes.

De tijd, die aan de manifeste diabetes voorafgaat, heeft de voor de hand liggende naam gekregen van praediabetische periode. Hierin kan ongetwijfeld een latente diabetes aanwezig zijn.

Anders wordt het, wanneer men de glucose-tolerantietest als criterium laat gelden voor deze periode.

Wijkt een curve in drie opzichten van de standaardwaarden af, dan spreekt S i n d r a m van diabetes. Zijn daarentegen slechts twee waarden afwijkend, dan kan men van praediabetes spreken.

Is slechts één waarde afwijkend, dan spreekt S i n d r a m van borderline cases, rand-gevallen, die zeker onze aandacht vragen, maar waaraan geen consequenties zouden mogen worden verbonden.

Op grond van ons onderzoek en de resultaten daarvan zouden wij van praediabetes willen spreken, zowel wanneer de curve in twee opzichten als wanneer zij in één opzicht afwijkt van de standaardwaarden.

Wij komen hierop terug in hoofdstuk 6.

C o n n en F a j a n s hebben blijk gegeven belangstelling te hebben voor de praediabetische periode. Het lijkt hen belangrijk iemand vóór het uitbreken van de echte diabetes gefundeerde adviezen te kunnen geven om een zo ernstige ziekte als de diabetes toch is, te voorkomen, of op zijn minst de volle ontwikkeling ervan te vertragen. S c h w e i t z e r komt na berekening tot een morbiditeit van 1,55 % voor de diabetes in Zuid-Limburg. Hier komt ook bij déze ziekte de gedachte van preventie naar voren. Wij mogen opmerken, dat de obstetricus zich met deze wijze van medisch denken en handelen reeds lang vertrouwd heeft gemaakt.

In de volgende regels zullen wij op de voornaamste gegevens uit de twee perioden nader ingaan.

HOOFDSTUK 2

OVERZICHT VAN DE KATAMNESTISCHE LITERATUUR

Herzstein c.s. (1946) onderzochten 200 diabetische moeders. Zij werden ondervraagd over haar obstetrische anamnese in de jaren, die aan haar diabetes voorafgingen. Deze 200 vrouwen hadden in haar praediabetische periode 626 zwangerschappen door-
gemaakt. De foetale mortaliteit bedroeg 6,1 %. De laatste 5 jaar voor het manifest worden van de diabetes steeg de mortaliteit tot 15,4 %. Deze stijgingstendens vertoonde zich niet in de daaraan voorafgaande jaren. De foetale mortaliteit was bij vrouwen, die later insuline nodig hadden, niet hoger dan bij degenen, die slechts in geringe mate diabetes hadden.

Ook Paton (1948) ondervroeg op dezelfde basis 700 diabetische vrouwen. Hij vond als meest opvallende factor het hoge geboortegewicht van de kinderen. In de laatste 5 jaar voor de diagnose diabetes gesteld werd, vond hij 52,8 % kinderen met een geboortegewicht van meer dan 8 pond; 19,5 % van de graviditeiten in deze periode eindigde praematuur en 21 % van de kinderen werd dood geboren of overleed kort na de geboorte. Ook het grootste aantal abnormale graviditeiten kwam in deze periode voor, nl. 78 %. Dit percentage was 6—10 jaar voor het manifest worden van de diabetes lager, nl. 55 %.

Het aantal spontane abortus was volgens dit onderzoek ook groter dan normaal en wel 13,9 %.

Paton klassificeerde de fetal loss aldus (zie tabel 1):

Tabel 1

Aantal jaren voor diabetes	Fetal loss
1—5	21 %
20	10,4 %
21—40	8,8 %

Gilbert en Dunlop (1949) onderzochten 165 vrouwen met diabetes i.v.m. de obstetrische anamnese in haar praediabetische periode. Uit dit onderzoek bleek eveneens, dat 5 jaar voor het manifest worden van de diabetes de fetal loss aanzienlijk toeneemt. Zij meenden, dat er een factor bestaat, die reeds 20 jaar voor het uitbreken van de diabetes aanwezig en blijkbaar 5 jaar voor dit tijdstip zeer actief is.

De fetal loss bij vrouwen, die niet aan diabetes leden, bedroeg ongeveer 8 %. Het is mogelijk, dat de factoren, die verantwoordelijk zijn voor het hoge geboortegewicht van de kinderen, de hoge foetale mortaliteit en de daarop volgende diabetes bij de moeder, teruggebracht kunnen worden op een algemene stoornis in de stofwisseling van de moeder.

Volgens deze opvatting zouden dus hyperglycaemie, gewichtsverlies en dorst, glucosurie en polyurie, late symptomen zijn van diabetes, de hoge foetale mortaliteit etc. een vroeg symptoom.

Deze bevindingen stemmen overeen met die van Bix (1933), Cramer (1952), Barns (1952).

Reis et al. (1950) hebben eenzelfde onderzoek verricht. In de praediabetische periode van 52 onderzochte diabetische patiënten vonden zij 18.8 % abortus, 3.5 % doodgeboren kinderen en 3.5 % post partum overleden kinderen. Het gemiddelde geboortegewicht bedroeg 3939 gr. Het onderzoek werd verricht over 69 zwangerschappen.

Ook Rike en Fawcett (1948) onderzochten de obstetrische anamnese van 39 diabetische patiënten. In haar praediabetische periode vonden zij een foetale mortaliteit van 26.3 % over 75 graviditeiten.

McLeod Patterson (1949) verrichtte een onderzoek bij een aantal patiënten in haar praediabetische en diabetische periode. Dit onderzoek bracht aan het licht, dat — in overeenstemming met hetgeen door anderen is gevonden — de laatste 5 jaar voor het optreden van een manifeste diabetes het percentage foetale en neonatale mortaliteit aanzienlijk stijgt. (24,7 %).

Al 20 jaar voor het manifest worden van de diabetes vindt men een hoger percentage foetale en neonatale mortaliteit dan normaal. Opvallend groot was ook het aantal macrosome kinderen. Aangeboren afwijkingen werden niet veel meer gevonden dan bij normale vrouwen.

Hij legde de nadruk op de preventie.

Bij patiënten met een sombere verloskundige anamnese moet men speciaal letten op de mogelijke aanwezigheid van een beginnende diabetes. Ook al is er niet duidelijk een diabetes incipiens aantoonbaar, dan moet men toch deze patiënten als diabeticae behandelen, zelfs met insuline.

Hagbard (1956) onderzocht 113 vrouwen, die 274 zwangerschappen doormaakten in de periode voor het manifest worden van haar diabetes.

Het is belangrijk te weten, dat al deze vrouwen een manifeste diabetes kregen in haar vruchtbare periode en voor haar 40e levensjaar.

De bevindingen bij deze patiënten zijn als volgt samen te vatten.

Het vóórkomen van abortus was niet duidelijk frequenter dan bij normale vrouwen, nl. 8,1 %. Als normale frequentie wordt aangegeven 10 %. Daarentegen was het aantal zware kinderen — meer dan 4500 g — wel duidelijk hoger dan normaal. De frequentie steeg bovendien naarmate men het tijdstip van het manifest worden van de ziekte naderde.

In tabel 2 vindt men een overzicht van het percentage zware kinderen.

Tabel 2

Aantal jaren voor de diabetes	Percentage zware kinderen > 4500 gr.
6—10	9,1
3— 5	14,8
2—	26,7

T.a.v. de duur van de zwangerschap weet Hagbard te vermelden, dat 17,4 % van de praediabetische zwangerschappen praematuur eindigde. Dit percentage steeg tot 26,4 % in de periode van 2 jaar voor het uitbreken van de diabetes. Ook de perinatale sterfte steeg in deze levensperiode van de vrouw en wel des te sterker naarmate men het tijdstip, waarop de ziekte zich manifesteerde, naderde.

Zo was de perinatale sterfte in de periode van 2 jaar voor het uitbreken van de moederlijke diabetes 37,3 %.

Wanneer men weet, dat uit een vroeger onderzoek, door dezelfde auteur, gebleken is, dat bij diabetische vrouwen, die niet speciaal behandeld waren, de perinatale sterfte 44 % bedroeg, dan lijkt het, alsof de kans om een kind perinataal te verliezen in de praediabetische periode bijna even groot is als in de diabetische.

Ook bleek, dat de frequentie congenitale afwijkingen in de praediabetische periode hoger lag dan normaal, nl. 4 % tegen 1,7 %.

Miller (1944) wijst in een publicatie eveneens op de verhoogde foetale pathologie. Uit zijn onderzoek blijkt, dat de perinatale sterfte in de praediabetische periode ongeveer 19,8 % bedroeg. Dit percentage steeg tot "slechts" 23,6 % voor moeders in de diabetische periode. Ook toont hij aan, dat de perinatale sterfte hoog was bij vrouwen, die geen tekenen of klachten van diabetes hadden voor haar 50ste tot 60ste jaar.

In tabel 3 wordt een overzicht gegeven van de door hem gevonden perinatale sterfte in de praediabetische periode.

Tabel 3

Aantal jaren voor diabetes	Aantal geboorten	Perinataal overleden	Sterfte %
1— 5	79	28	35,4
6—10	79	10	12,6
11—20	94	12	12,7

In tabel 4 vindt men de perinatale sterfte bij vrouwen, die pas in haar 50ste tot 60ste levensjaar diabetes kregen.

Tabel 4

Aantal jaren voor diabetes	Aantal geboorten	Perinataal overleden	Sterfte %
1—15	63	10	15,9
16—	201	12	6

Volgens Miller bedraagt de perinatale sterfte bij niet-diabetische moeders ongeveer 3 %. De door hem gevonden waarden bij praediabetische moeders zijn significant hoger.

Het is niet gemakkelijk om het tijdstip aan te geven waarop de diabetes uitbreekt. Op grond van deze uitspraak kan de perinatale sterftefrequentie aan kritiek onderhevig zijn. Wanneer men echter ziet, dat de frequentie reeds zeer hoog ligt in een tijdvak van 15 en zelfs 20 jaar voor het uitbreken van de ziekte, dan mag men hier toch wel een aanwijzing zien voor de veronderstelling, dat er in die periode stoornissen zijn, die t.a.v. de ontwikkeling en de levenskansen van het kind een rol spelen.

Kriss en Fletcher (1947) onderzochten 100 kinderen, geboren tijdens de praediabetische periode. Hieruit concludeerden zij:

- a. Het gemiddelde geboortegewicht van de kinderen, geboren uit praediabetische moeders, is hoger dan dat van kinderen van normale moeders.
- b. Vrouwen, die kinderen van 10 pond krijgen, hebben een grotere kans om later diabetes te krijgen.
- c. Abnormaal zware kinderen worden vaker uit praediabetische moeders geboren dan uit normale vrouwen van een controle-groep.
- d. De periode tussen de geboorte van het eerste zware kind en het manifest worden van de diabetes is gemiddeld 24 jaar, variërend tussen 1 en 46 jaar.

Er is door de schrijvers een tabel samengesteld waaruit is af te lezen hoe groot de kans is, die een vrouw heeft om diabetes te krijgen, wanneer men het geboortegewicht van het kind als maat-

Tabel 5

Geboortegewicht kind	Diabetes-kans %
10 p.	17,8
11 p.	24,5
12 p.	51,2
13 p.	63,2

staf neemt. Deze tabel toont aan dat, naarmate het geboortegewicht stijgt, de kans om diabetes te krijgen toeneemt. (Zie tabel 5).

Anderzijds hebben de auteurs nagegaan of de zware kinderen een kans hebben zelf diabetes te krijgen. Het blijkt, dat 4 van de 144 zware kinderen op een gemiddelde leeftijd van 18,8 jaar diabetes hebben gekregen. Bovendien hadden 4 van de 100 praedиаbetische moeders, bij wie later een manifeste diabetes aantoonbaar was, zelf een hoog geboortegewicht. In totaal zijn er dus 8 gevallen van zware kinderen, die later diabetes krijgen. Drie van deze 8 hebben geen diabetes in de familie-anamnese, maar wel zware kinderen.

Moss en Mulholland (1951) ondervroegen 500 diabeticae naar haar obstetrische anamnese in de jaren, die aan de diagnose diabetes voorafgingen. Bij 42 % werd obesitas van de vrouw gevonden, bij 24 % diabetes in de familie en 35 % had diabetes gekregen voor haar 35ste jaar.

De foetale mortaliteit is beslist hoger in de laatste 5 jaar, die aan het uitbreken van de ziekte voorafgaan, dan in de vroegere periode.

Zij vonden voor deze periode 26,7 % doodgeboren kinderen, 7,1 % na de geboorte overleden kinderen en bij 20,4 % van de vrouwen was een spontane abortus in de anamnese aantoonbaar.

Zelfs 21 tot 25 jaar voor het manifest worden van de diabetes was het percentage doodgeboren kinderen aanzienlijk hoger dan bij normale vrouwen. Ook het zware kind is onderwerp van studie geweest. Zo vonden zij, dat in de 5 jaar voor het uitbreken van de diabetes 22,2 % van de kinderen zwaarder was dan 10 pond. Bij diabeticae is dit ongeveer 26,2 % tegenover normaal 1,6 %.

Futcher en Long (1952) geven als hun mening, dat personen, die gepredisponeerd zijn voor diabetes mellitus, vaak aan obesitas lijden en dat de kinderen van obese vrouwen dikwijls ongewoon zwaar zijn bij de geboorte. Mogelijk bestaat er volgens hen een verband tussen deze drie afwijkingen.

Vervolgens blijkt uit een artikel van Posner, Friedman en Lewis (1955), dat op 16.209 partus 1 % van de moeders, die een kind van meer dan 9 pond ter wereld brachten, diabetica was.

Anderzijds blijkt uit hun onderzoek, dat 22,5 % van alle zwangere diabeticae een kind van meer dan 9 pond kregen. Zij concludeerden hieruit, dat bij iedere vrouw, die een kind van meer dan 9 pond baart, het mogelijk bestaan van diabetes onderzocht moet worden.

W o r m (1957) heeft bij 50 diabetische vrouwen een retrograad onderzoek ingesteld naar de afloop van 71 graviditeiten. Hij vond een perinatale sterfte van 49,2 %. Bij 20 vrouwen met 35 zwangerschappen vond hij bovendien een groot aantal zware kinderen en 7 kinderen hadden een congenitale afwijking. De intra-uterien overleden kinderen werden echter niet alle geseceerd, zodat de frequentie congenitale afwijkingen mogelijk toch hoger ligt.

In tegenstelling tot de opvatting van sommige auteurs kon bij deze patiëntengroep geen verhoogde frequentie van toxicose worden aangetoond. W o r m ziet verband tussen de bloedsuikerwaarden van de moeder en het optreden van hydramnion. (Zie tabel 6).

Tabel 6

	Aantal	Hydramnion
Glycaemie onder 140 mg %	47	11 (23 %)
Glycaemie boven 140 mg %	79	55 (70 %)

(nuchtere bloedsuikerwaarde volgens Hagedorn en Jensen).

Door de diabetica scherp in te stellen met insuline, blijkt het mogelijk de frequentie van het optreden van hydramnion te verminderen.

Ook bij Laplanche (1954) treft men zeer duidelijk sprekende cijfers aan. Uit zijn onderzoek blijkt weer eens te meer, dat, naarmate de zwangerschap dichter bij het tijdstip ligt, waarop de diabetes manifest wordt, ook de prognose voor het kind somberder wordt.

Hij vond in de praediabetische periode van 230 zwangeren 13,9 % abortus (normaal 10 %). Naarmate men dichter bij het tijdstip van het uitbreken van de diabetes komt, stijgt ook de frequentie van de abortus.

Is het percentage, 30 jaar voor het optreden van de ziekte 7,8 %, 5 jaar er voor is het — na gestadig stijgen — 27,3 %.

De auteur merkt evenwel op, dat een patiënte zich het voorkomen van een abortus, die ver in het verleden ligt, niet altijd her-

innert, zodat de frequentie mogelijk toch hoger ligt dan bovenstaande cijfers aangeven.

Ook de kinderlijke mortaliteit in de praediabetische fase was 3 tot 5 maal zo hoog als bij een serie gecontroleerde niet-diabetische vrouwen. Het gemiddelde percentage was 8,3 %. Ook hier weer een stijging naarmate men dichterbij de diagnose diabetes komt, nl. 18,3 % in de periode van 5 jaar voor het uitbreken van de ziekte.

De frequentie doodgeboren kinderen ligt in deze fase ook hoger dan normaal, nl. 9 %. De perinatale sterfte is ongeveer 20 %; 14,1 % voor de periode meer dan 30 jaar verwijderd van de diagnose diabetes, tot 54,5 % voor de laatste 5 jaar voor het uitbreken van de ziekte. Het gemiddelde percentage is 2 tot 3 maal zo hoog als bij niet-diabetische zwangerschappen.

Uit deze cijfers kan men concluderen, dat de zwangerschappen, die onmiddellijk aan de manifeste diabetes voorafgaan, ongetwijfeld rijker zijn aan obstetrische pathologie, dan de zwangerschappen bij normale niet-diabetische vrouwen.

Ook het zware kind in de praediabetische fase is onderwerp van studie geweest.

Volgens Allen is 60 % van de kinderen, geboren uit diabetische moeders, zwaarder dan 4 kg en 26,2 % zwaarder dan 4,5 kg (Vergelijk Moss en Mulholland).

Bij niet-diabetische zwangerschappen overschrijdt volgens Stander 1,5 % en volgens Kriss en Fletcher 4,5 % dit gewicht.

Bij praediabetische kinderen is dit percentage aldus verdeeld:

27,4 % weegt meer dan 4 kg (Pirart)

19,8 % weegt meer dan 4,5 kg (Moss en Mulholland)

3,9 % weegt meer dan 5 kg (Miller).

Laplanche vindt op 189 kinderen, geboren uit praediabetische moeders, 23,4 % met een gewicht boven de 4 kg en 5 % met een gewicht boven de 5 kg.

Het is deze onderzoeker opgevallen, dat het gemiddelde „kindergewicht” in de praediabetische periode lager is dan in de diabetische levensfase. Er schijnt echter een stijgende lijn gevolgd te worden: gedurende de periode, die 10 of meer jaren aan de diagnose diabetes voorafgaat, is het geboortegewicht vrijwel normaal, vervolgens stijgt het naarmate men het tijdstip nadert waarop de diabetes manifest wordt.

Hij vindt geen verband tussen het hoge geboortegewicht en de kinderlijke mortaliteit.

L a p l a n c h e vraagt zich naar aanleiding van deze gegevens af, met welke mate van waarschijnlijkheid men een diabetes bij de moeder kan voorspellen, wanneer zij een zwaar kind gebaard heeft. Hij verwijst naar het werk van K r i s s en F u t c h e r, reeds eerder genoemd.

H o e t geeft aan, dat een moeder, die een kind van 5,4 kg ter wereld brengt, 90 %, en een moeder, die een kind van 6 kg baart, 100 % kans heeft om diabetes te krijgen.

HOOFDSTUK 3

MOEDERLIJKE OBESITAS

Gilbert (1949) heeft er op gewezen, dat de obesitas van de vrouw een rol speelt bij de afloop van de graviditeit. Hij onderzocht 21 vrouwen met een belaste obstetrische anamnese; hiervan waren 14 patiënten 12 pond zwaarder dan het ideale lichaamsgewicht. Wat hij onder ideaal lichaamsgewicht verstaat wordt niet aangegeven.

Alle patiënten met een pathologische G(lucose) T(olerantie) T(est) waren 27 pond te zwaar; zij waren na haar eerste of tweede graviditeit zwaarder geworden en na iedere volgende graviditeit in gewicht toegenomen.

Tevens onderzocht hij 84 vrouwen, die niet aan diabetes leden, maar wel een sterke obesitas hadden. In deze groep bedraagt de fetal loss 13,4 %; bij controle-patiënten met een normaal gewicht is dit 8 %.

Hij concludeert, dat zeer veel vrouwen met obesitas en een belaste obstetrische anamnese later diabetes krijgen.

Bij vrouwen met een normale G.T.T. was de obesitas minder uitgesproken. Hij vond de volgende resultaten: (zie tabel 7).

Tabel 7

	Diabetische G.T.T.	Normale G.T.T.
Aantal patiënten	6	15
Gemiddelde leeftijd	44,2 jaar	39,3 jaar
Aantal levende kinderen	25	40
Kinderen zwaarder dan 10 pond	11	5
Aantal patiënten met kinderen van meer dan 10 pond	5	3

Sheldon (1949) heeft in dezelfde geest 40 gevallen van zwangerschapsvetzucht onderzocht.

Het is volgens hem bekend, dat de gewichtstoename van zwangeren het gewicht van de foetus ver te boven gaat. De waterretentie is voor dit phenomeen hoofdzakelijk verantwoordelijk. Maar meestal keert het gewicht na de partus en lactatie-periode terug tot de norm.

Sommige vrouwen evenwel, voornamelijk zij, die zware kinderen krijgen, of die een doodgeboren kind in de anamnese hebben, nemen ten gevolge van de zwangerschap blijvend in gewicht toe. De gewichtstoename is in die gevallen het gevolg van endocrino-vegetatieve stoornissen, die na de zwangerschap blijven bestaan en na de menopauze tot een diabetes kunnen leiden.

Sheldon heeft een groep van 40 vrouwen bestudeerd, die een overmatige gewichtstoename vertoonden bij de geboorte van één of meer van haar 109 kinderen. Het belang van deze gewichtstoename tijdens de zwangerschap komt naar voren wanneer men weet, dat bij de helft van de onderzochte vrouwen deze toename 75 % bedroeg van het gewicht van voor het huwelijk, en dat in 10 % van de gevallen er zelfs een gewichtstoename plaats had tot 125 % van het basisgewicht. In 21 gevallen vond de gewichtstoename plaats tijdens de zwangerschap of, zoals in 19 gevallen, direct post partum. Deze laatste gewichtstoename was dan in verband te brengen met de lactatie.

De toename vond soms abrupt plaats, gezien het feit, dat sommige vrouwen het tijdstip waarop deze plaats vond in de zwangerschapsperiode precies konden aanduiden. Deze toename begon dikwijls tussen de derde en zesde maand en ging gestadig door en kon zelfs 5 kg. per week bedragen.

In een categorie trad de gewichtstoename telkens op in iedere zwangerschap. Er was een relatie met het geslacht van het kind aantoonbaar.

In een tweede categorie vond de gewichtstoename plaats in aansluiting aan een bijzondere zwangerschap. Meestal na wisseling van het geslacht van het kind. In deze categorie scheen de rol van het mannelijk geslacht groot te zijn, daar onder de 22 babies, die een gewichtsvermeerdering veroorzaakten, 18 jongens gevonden werden en slechts 4 meisjes.

De gewichtstoename ten gevolge van een zwangerschap of lactatie scheen van blijvende aard te zijn. Het gewicht bleef op hetzelfde

niveau of nam zeer langzaam toe, tenzij er een nieuwe zwangerschap optrad.

Het gewicht kon via een dieet of thyreoid-therapie verminderen, doch neigde, zodra de therapie gestaakt werd, weer tot toename naar het oorspronkelijke niveau.

Slechts in 4 gevallen merkte Sheldon een spontane gewichtsvermindering op, twee maal zonder duidelijke oorzaak en een maal na een emotionele shock.

De zwangerschapsvetzucht heeft geen speciaal morfologisch karakter. Er is wel een erfelijke factor aantoonbaar, daar 34 % van de moeders van genoemde vrouwen eveneens een gewichtstoename vertoonden tijdens of na een zwangerschap, tegen 18 % in een contrôlegroep.

Voorts viel het Sheldon op, dat de foetale mortaliteit 11,4 % bedroeg in de groep „zware vrouwen” en 9,8 % in een contrôlegroep. Bovendien was het percentage macrosome babies (geboortegewicht groter dan 10 pond) bij deze vrouwen duidelijk hoger dan in een contrôlegroep. Voorts werden bijna alle zware kinderen geboren uit vrouwen, die tijdens de zwangerschap een gewichtstoename hadden vertoond.

Alle minder zware babies (4 kg.) werden geboren uit vrouwen, die na de zwangerschap in gewicht waren toegenomen.

Bovendien werd uit de anamnese duidelijk, dat de moeders zelf ook bij de geboorte een hoog geboortegewicht hadden.

De zwangerschapsvetzucht werd dikwijls gevolgd door een hyperlactatie. In 27,5 % van de gevallen was er een overvloedige lactatie tegen 10 % bij niet-obese vrouwen. Bij 26 vrouwen werd door hem een G.T.T. gedaan.

In 6 gevallen viel deze diabetisch uit.

Sheldon concludeert, dat de zwangerschapsvetzucht of de hyperlactatie tot diabetes kan leiden.

Ook Pomeranz (1959) heeft in een artikel gewezen op de invloed, welke obesitas van de moeder kan hebben op de conditie van het geboorteproduct. Hij heeft daartoe 643 diabetische vrouwen onderzocht met de volgende resultaten: (zie tabel 8).

Het voorkomen van zware kinderen, foetale mortaliteit en neonatale mortaliteit in deze groep patiënten, is percentueel gelijk aan hetgeen door andere auteurs werd gevonden. De perinatale sterfte bedraagt 12—16 % gedurende de periode van 5—20 jaar voor

het uitbreken van de diabetes, en 24—30 % gedurende laatste 5 jaar voor de ziekte.

Tabel 8

	Aantal	%
Diabetes in de familie-anamnese	408	62
Vetzucht	565	88
Benigne (?) glucosurie	96	15
Belaste obstetrische anamnese	122	19
Twee of meer van de voorafgaande criteria	630	98

Ofschoon het moeilijk is voor een patiënte om zich haar gewicht op een bepaalde leeftijd te herinneren, bleek het toch mogelijk om na te gaan of er een significante gewichtsvermeerdering was opgetreden na het huwelijk. Het werd al spoedig duidelijk, dat in 80 % van de gevallen bij deze patiënten na iedere zwangerschap een gewichtsvermeerdering optrad. Van deze vrouwen kon 88 % bevestigend antwoorden op de vraag of zij gedurende of na de eerste zwangerschap belangrijk in gewicht waren toegenomen. Slechts 7,6 % ontkende een vroegere gewichtsvermeerdering op het ogenblik dat de diagnose diabetes werd gesteld. Uit deze groep wist 15 % van de patiënten zich te herinneren, dat er een glucosurie was gevonden tijdens de graviditeit.

Ofschoon dit een retrospectieve studie is, met alle beperkingen van dien, lijken de gevonden percentages toch wel van betekenis.

Uit een onderzoek van Pirart (1954) zijn de volgende belangrijke bevindingen te vermelden.

350 Vrouwen met 400 zwangerschappen werden ondervraagd. De vraagstelling van het onderzoek is aldus samen te vatten:

1. Bestaat er een praediabetische periode?
2. Zo ja, waardoor kenmerkt zich deze periode in obstetrische zin, enerzijds wat de moeder, anderzijds wat het kind betreft?

Het geboortegewicht van de kinderen wordt als abnormaal beschouwd, wanneer het boven de 4100 g ligt. De termijn van de levensvatbaarheid ligt bij de 24 weken.

De voornaamste uitkomsten zijn in tabel 9 samengevat.

Tabel 9

	Percentage literatuur	Percentage onderzoek	Normaal %
Geb. gew. > 4100 g	24—37	27,4	3,7—7
Geb. gew. > 4500 g	7—26	10	1—1,8
Geb. gew. > 5000 g	6,4—11	5	0,05—0,25
Perinatale sterfte	10—20	6	6—8

Uit bovenstaande gegevens trekt de onderzoeker de volgende conclusies:

1. Alleen het percentage zware kinderen komt in deze studie als pathologisch te voorschijn.
Het percentage van de overige anomalieën, zoals cong. afwijkingen, abortus etc., ligt sterk beneden hetgeen door andere onderzoekers is gevonden voor dezelfde periode.
De oorzaak hiervan is, dat zij de zwangerschapsanamnese onderzochten van patiënten, die reeds een latente diabetes hadden. Zodoende vonden zij over het algemeen veel hogere percentages voor de genoemde afwijkingen. In de zuiver praediabetische levensfase is alleen het voorkomen van kinderen met een geboortegewicht van meer dan 4100 g significant.
2. Er komen zeer weinig congenitale afwijkingen voor in de praediabetische fase.
3. De bestudering van deze series laat geen conclusies toe t.a.v. de progressiviteit van de toename in frequentie van de anomalieën.
4. Het lijkt de auteur onwaarschijnlijk, dat de obesitas van de vrouw en de praediabetes verband met elkaar houden.

Verder is uit het onderzoek gebleken, dat het hoge geboortegewicht meer bij jongens dan bij meisjes voorkomt: 62 % tegenover 38 %.

Wanneer een kind

- a. zelf een hoog geboortegewicht heeft, of
 - b. praematuur geboren is, of
 - c. doodgeboren is,
- is de kans dat bij zijn broers of zusters een zwaar kind wordt aangetroffen groter dan wanneer het onderzochte kind normaal is.

De kansverdeling is voor de genoemde afwijkingen als volgt:

- a. 69 % tegen 27 %
- b. 39 % tegen 27 %
- c. 49 % tegen 27 %.

Deze in het oog springende relatie tussen de drie soorten abnormaal verlopende zwangerschappen wettigt de veronderstelling, dat er een gemeenschappelijke pathogene factor bestaat. Dit verband geeft steun aan het argument, dat er een praediabetisch syndroom bestaat. Het zijn overigens altijd dezelfde vrouwen, die bij herhaling een zekere obstetrische pathologie meemaken.

Uit het onderzoek is niet gebleken, dat er een verband te leggen is tussen de obesitas van de moeder en het hoge geboortegewicht van het kind.

Uit de voorafgaande literatuur-overzichten mogen wij verschillende conclusies trekken:

In een periode, lopend over de 20 jaar voorafgaande aan het uitbreken van de ziekte in zijn volle klinische omvang, komt bij vrouwen, die in deze periode zwanger zijn, een zeer bont beeld van obstetrische pathologie voor. Deze pathologie kan zich reeds vroeg in de zwangerschap manifesteren en aanleiding geven tot een abortus. Ook partus immaturus komt voor. Over het frequenter voorkomen van de partus praematurus is niet veel gepubliceerd, wel wordt de aandacht gevestigd op de z.g.n. gemaskeerde praematuur, waarbij het geboortegewicht een te vroeg afgebroken zijn van de zwangerschap niet zou doen vermoeden.

Het geboortegewicht is een onderwerp van ampele bespreking. Het blijkt, dat in deze periode het aantal zware baby's (geboortegewicht boven 4000 g) aanzienlijk hoger ligt dan bij normale vrouwen. Ook de perinatale sterfte blijkt in deze phase sterk verhoogd

te zijn; zowel intra-uterine vruchtdood als overlijden tijdens en na de partus komt voor.

Volgens vele auteurs komen bij de kinderen, geboren uit praediabetische moeders, meer congenitale afwijkingen van de vrucht voor dan normaal.

Toxicose zou volgens sommigen frequenter voorkomen; door anderen is deze aandoening van de zwangerschap niet vaker opgemerkt. Omgekeerd komt bij een toxicose heel dikwijls een dysregulatie van de suikerstofwisseling voor.

Deze obstetrische pathologie neemt in betekenis toe gedurende de laatste 5 jaar voor het uitbreken van de stofwisselingsstoornis.

Door enkele onderzoekers wordt gewezen op het verband tussen de moederlijke obesitas en complicaties bij de zwangerschap.

Gezien het feit, dat men hier te maken heeft met retrograde onderzoeken, mag men spreken van de praediabetische periode van de onderzochte vrouwen. Het vaststellen echter van het tijdstip, waarop de diabetes uitbreekt, is zeer moeilijk. Op grond hiervan van menen Pirart en anderen de hoge frequentie van deze pathologie niet in de praediabetische periode te moeten plaatsen. Zij vermoeden, dat de ziekte reeds latent aanwezig is en brengen de hoge frequentie van pathologie op rekening van de diabetes. Tegen deze zienswijze is weinig in te brengen. Men kan echter moeilijk aannemen, dat de diabetes reeds 20 jaar latent aanwezig is! Veel eer zal er een geleidelijke overgang zijn van praediabetische naar latente phase, een overgang die evenwel soms door verschillende stress-factoren vervroegd en abrupt plaats vindt.

Deze opvatting vindt men door Jackson verdedigd in zijn "Concept of Diabetes", waarin hij het "iceberg" fenomeen naar voren brengt.

Volgens hem kan juist bij gepraedisponeerde vrouwen t.g.v. de zwangerschap de suikertolerantie verminderen, wat de patiënte in een hetzij tijdelijke, hetzij permanente insufficiëntie van het insulinaire systeem brengt.

Gezien het feit, dat er bij bepaalde vrouwen een type pathologie bestaat, dat in ernst toeneemt naarmate men het fatale tijdstip nadert, moet men aannemen, dat reeds vroeg in de ontwikkeling van de intolerantie krachten aan het werk zijn, die een nefaste invloed op de foetus en mogelijk op de placenta uitoefenen.

Men mag er van uitgaan, dat deze organismen blijkbaar zeer gevoelig zijn voor kleine veranderingen in dit systeem.

HOOFDSTUK 4

BLOEDSUIKERCURVE EN BELASTE OBSTETRISCHE ANAMNESE

Het ligt voor de hand, na kennis genomen te hebben van de voorafgaande literatuur, te veronderstellen, dat vrouwen met een sterk belaste obstetrische anamnese tijdens de zwangerschap een gestoorde glucose-tolerantie zouden kunnen hebben.

Men vindt in de literatuur onderzoeken, waaraan deze gedachte ten grondslag ligt.

J a c k s o n (1954) wil praediabetes kenmerken als zijnde een toestand, voorafgaande aan de diabetes. Het is geen normale toestand, maar ook nog geen ziekte. Doch deze toestand is er. Hij zegt: "This terme prediabetes thus connotes the state of a person during the period before he or she becomes planely and clinically diabetic, in which, however these is a latent abnormality which may show itself under specific conditions. Since experts would not agree on the precise definition of "Diabetes" or on what constitutes an abnormal glucose tolerance curve, it is clearly impossible to define "Prediabetes" more exactly."

Hij heeft een studie gewijd aan het voorkomen van obstetrische pathologie in de periode voor het uitbreken van de diabetes. Hij vindt een fetal loss van 45 % in deze periode, tegen 47 % in de diabetische periode. Bij normale vrouwen bedraagt de obstetrische pathologie 4,1 %.

J a c k s o n legt zonder meer verband tussen belaste obstetrische anamnese en gestoorde glucose-tolerantie. Volgens hem kan ook de praediabetische vader het geboortegewicht van het kind beïnvloeden. Het bleek hem, dat het geboortegewicht van kinderen uit normale moeders 7 pond bedroeg; kinderen van praediabetische vaders wogen 8 pond en van praediabetische moeders 9 pond. Hij wijst er tevens op, dat het hoge geboortegewicht van de kinderen van praediabetische vaders toe te schrijven is aan erfelijke factoren. Het hoge geboortegewicht van de kinderen van praediabetische moeders vindt zijn oorzaak voornamelijk in de uterine omgeving. Overigens is alleen de praediabetische moeder verantwoor-

delijk voor het hoge aantal doodgeboren kinderen, aangezien dit aantal bij praediabetische vaders niet hoger is dan bij een controle-groep.

In tegenstelling met deze gegevens staan de resultaten van de onderzoeken van B a b b o t t c.s. (1958). Zij onderzochten 167 mannen die aan diabetes leden. Zij werden ondervraagd over hun voortplantingsanamnese. De uitkomsten werden vergeleken met die, welke verkregen werden door niet-diabetische mannen naar dezelfde anamnese te ondervragen.

Hieruit bleek, dat het geboortegewicht van de kinderen, geboren uit diabetische vaders en normale moeders niet significant hoger lag dan 't gewicht van de kinderen uit niet-diabetische vaders en normale moeders geboren.

Verder verschilde in de diabetische groep het aantal concepties, partus praematurus, doodgeboren kinderen, levend geboren kinderen, geslachtsverdeling niet significant van de niet-diabetische groep. Dit onderzoek kan geen steun geven aan de opvatting van J a c k s o n.

J a c k s o n verklaart verder, dat het om de praediabetische toestand van de moeder te ontdekken, nodig is een G.T.T. te verrichten. Hij wijst er tevens op, dat een glucosurie niet gevonden behoeft te worden.

Hij verricht de G.T.T. met 50 g glucose per os; de glucosebepalingen in het capillaire bloed worden verricht volgens de methode van H a g e d o r n en J e n s e n.

Hij spreekt van een diabetische curve, wanneer de waarden na 2 en 3 uur in de diabetische zône vallen, welke de nuchtere waarde of de topwaarde ook mag zijn. Dit houdt in dat, wanneer na 2 uur een waarde boven de 140 mg% of na 2½ uur boven de 130 mg% gevonden wordt, er sterk aan praediabetes gedacht moet worden. Waarden tussen de 120 mg% en bovengenoemde zijn verdacht.

Kleine afwijkingen van de curve zijn dus belangrijk!

Door A b a z a c.s. (1953) worden onder de benaming „syndroom van Young” de volgende symptomen beschreven: een verlate lichaamsgroei; obesitas optredende tijdens de graviditeit met als resultaat een verhoogde foetale en neonatale mortaliteit en het ter wereld brengen van kinderen met een geboortegewicht van meer dan 4 kg.; hyperlactatie (verg. S h e l d o n); het naderhand

— vaak na de menopauze — optreden van diabetes mellitus; erfelijk optreden van bovengenoemde symptomen.

Het theoretisch belang van dit syndroom is: het mogelijke bestaan van een hypophysaire factor in de pathogenese van bepaalde soorten diabetes. Het praktisch belang is: het mogelijk optreden van diabetes mellitus op latere leeftijd. Dit houdt in, dat men in geval van sterke gewichtstoename van de moeder in de graviditeit, onbegrepen foetale en neonatale sterfte, kinderen met een geboortegewicht van 4 kg. of meer, bedacht moet zijn op een mogelijke stoornis in de koolhydraatstofwisseling. Het is dan zaak om regelmatig een G.T.T. te verrichten en op tijd met therapie en dieet te beginnen, om het ontstaan van een manifeste diabetes te vermijden. Welke therapie toegepast wordt, werd niet vermeld.

J o s l i n (1945) toont de juistheid van dit standpunt aan door follow-up onderzoeken, waarbij blijkt, dat de curven steeds pathologischer verlopen.

Verder vinden wij in een artikel van C a r r i n g t o n, S h u m a n en R e a r d o n (1957) eveneens de stelling verdedigd, dat het samengaan van een praediabetische toestand en een graviditeit sinds kort herkend is als een belangrijke oorzaak voor de "fetal wastage".

Kinderen, geboren gedurende de praediabetische periode, kunnen een diabetische embryopathie vertonen, die niet te onderscheiden is van die, welke men aantreft bij patiënten met een suikerstofwisselingsstoornis in een ver gevorderd stadium.

In een periode van 15 tot 20 jaar voor het klinisch beeld van de diabetes duidelijk wordt, hebben deze vrouwen al een hoge foetale mortaliteit.

De auteurs wijzen er op, dat in tegenstelling hiermee blijkt, dat de foetale mortaliteit bij bekende diabeticae veel lager ligt, tengevolge van de goede praenatale zorg, het scherp instellen met insuline, eventueel een partus arte praematurus en de speciale zorg, welke besteed wordt aan de baby's post partum.

Een vroege diagnose van deze suikerstofwisselingsstoornis achten zij van belang. Zij verrichtten een G.T.T. bij 621 patiënten met een belaste obstetrische anamnese. Glucose belasting: 100 g per os; gebruikt werd veneus bloed en de bepalingen werden verricht volgens de methode van N e l s o n en F o l i n W u (true blood sugar).

Als criterium stelden zij vast, dat de bloedsuikerwaarde na 2 uur tot 120 mg% moest zijn teruggekeerd. Alle testen, waarbij de bloedsuikerwaarde na 2 uur niet tot 120 mg% of lager was teruggekeerd, werden als praediabetisch beschouwd (vergelijk Wilkerson).

Dit was het geval bij 92 patiënten, van wie 40 % een kind had van meer dan 9 pond. Het bleek hen voorts, dat het percentage foetale sterfte parallel loopt met de ernst van de stofwisselingsstoornis bij de moeder.

Zij wijzen er op, dat de curve post partum betrekkelijk snel tot de norm kan terugkeren. De foetale mortaliteit bij vrouwen, bij wie post partum een pathologische curve was gevonden, bedroeg 28,6 %. De foetale mortaliteit bij vrouwen, die vroeg onder behandeling waren gekomen, bedroeg 1,7 %.

Deze cijfers bewijzen, volgens de schrijvers, dat er een hoge foetale mortaliteit kan bestaan bij vrouwen met een tijdelijke suikerstofwisselingsstoornis en dat ze voorkomen kan worden als de stoornis tijdig ontdekt en herkend wordt.

Men moet derhalve aan een praediabetische toestand denken, wanneer men in de anamnese vindt:

- a. kinderen met een hoog geboortegewicht,
- b. diabetes in de familie,
- c. doodgeboren kinderen (zonder aanwijsbare oorzaak),
- d. congenitale afwijkingen,
- e. glucosurie.

Zijn de vrouwen boven haar normale gewicht, dan is dit een reden te meer om een G.T.T. te verrichten. Iedere waarde, die boven de normale waarde bij een gezonde niet-zwangere ligt, moet van betekenis geacht worden. In de loop van de graviditeit neemt de ernst van de afwijking meestal toe, hetgeen af te leiden is uit de toenemende hoeveelheid insuline, die diabetische moeders in de graviditeit nodig hebben.

Ook Pedowitz en Shlevin (1958) wijzen in een artikel op de noodzaak om bij onbegrepen doodsoorzaak van de foetus, hoog geboortegewicht van het kind, toxicose en habituele abortus een G.T.T. te verrichten. Zij tonen aan de hand van een aantal ziekte-geschiedenissen aan, dat — bovengenoemde criteria in aanmerking genomen — een verrichte G.T.T. zeer dikwijls pathologisch uitvalt. Ook is volgens hen een glucosurie een belangrijke aanwijzing. Zij stellen, dat men bij het vinden van glucosurie, ervan

uit moet gaan, dat de patiënte diabetes heeft, tenzij het tegenovergestelde bewezen is. 10 % Van de vrouwen met deze afwijking hebben een normale G.T.T.; de glucosurie berust dan op een verlaagde nierdrempel. Hier zij opgemerkt, dat ook een verhoogde nierdrempel voorkomt (Lund en Weese), zodat het aan- of afwezig zijn van glucosurie niets zegt t.a.v. de glucose-tolerantie.

Pedowitz en Shlevin vestigen er tevens de aandacht op, dat men zich niet tevreden moet stellen met een nuchtere bloedsuikerwaarde. (Volgens een onderzoek heeft ongeveer 80 % van de zwangere vrouwen een nuchtere bloedsuikerwaarde van 85—90 mg %).

Het is derhalve noodzakelijk een G.T.T. te doen.

Bovendien dient deze curve herhaald te worden, indien de waarden in het begin van de zwangerschap normaal uitvallen (vergelijk Hoet et al.). Zij menen, dat geringe afwijkingen, in de curven aantoonbaar, een vroeg stadium van de diabetes aanduiden.

Het is hen opgevallen, dat vele internisten en obstetrici geen waarde willen hechten aan geringe veranderingen in de curven. De termen potentieel en latent diabetisch en praediabetisch hebben er, volgens hen, niet alleen toe bijgedragen de ernst van de situatie te minimaliseren, maar ook verhinderd een adequate behandelingsmethode te formuleren. (sic.) Zij geven als hun mening te kennen, dat een abnormale G.T.T. een van de eerste stadia van diabetes weerspiegelt. De hyperglycaemie kan tijdelijk zijn en na de graviditeit tot de norm terugkeren. Bij anderen kan een pathologische curve na de graviditeit blijven bestaan.

Ook zij menen, dat de zwangerschap een zeer gevoelige test is voor de functie van de eilandjes van Langerhans.

Zij willen hier verband leggen tussen de belasting van de zwangerschap enerzijds en het overgewicht bij niet-zwangere patiënten anderzijds. Immers een gewichtsvermindering doet zeer dikwijls de curve tot de norm terugkeren. Bij gewichtsvermeerdering of na een bepaalde tijd treedt echter weer een klinische diabetes op. Hieruit zou kunnen blijken, dat bij deze patiënten het insulinaire systeem, hetzij door overbelasting (zwangerschap, overgewicht), hetzij na een bepaalde tijd, uitgeput raakt. Niet alleen overgewicht of zwangerschap zijn in staat om het insulinaire systeem bij patiënten met een pancreas-defect uit te putten, doch ook traumata,

infecties, endocrine stoornissen of steroïd-therapie (J a c k s o n, C o n n).

Zij menen, dat vanuit een praktisch standpunt een koolhydraat-stofwisselings-stoornis bij een patiënte zo vroeg mogelijk herkend moet worden; de eventuele afwijkingen moeten behandeld worden.

Zij wijzen er met nadruk op, dat de praenatale zorg een open oog moet hebben voor het mogelijk bestaan van een praediabetes.

Zij hebben de foetale mortaliteit na 1950 weten terug te brengen tot 8,8 %. Voor 1950 was deze 27 %.

Helaas ontbreken details van hun behandelingsmethoden en het aantal behandelde patiënten. Toch lijken hun uitkomsten in dezelfde lijn te liggen als die bij andere onderzoekers.

Ook C a r r i n g t o n (1957) wijst op de waarde, die de diagnose praediabetes heeft voor de verloskunde. Zij bedoelt hiermee een stoornis in de glucose-tolerantie. Evenals vele anderen geeft zij toe, dat de juiste betekenis van de praediabetische toestand en de specifieke oorzaken van het hoge geboortegewicht van de kinderen en de foetale mortaliteit nog niet geheel achterhaald zijn.

Zij onderstreept eveneens de "environmental - factors", die de basis zijn voor de overmatige groei van de foetus en de mortaliteit. De voornaamste afwijking bij de moeder is de hyperglycaemie, als gevolg van een gestoorde koolhydraatstofwisseling. Dit is het karakteristieke kenmerk van de praediabetische toestand. Deze afwijking gaat gepaard met een relatieve insuline-deficiëntie. De verhoogde bloedsuikerspiegel, die ook de foetus bereikt, kan diens eilandjes van Langerhans tot hyperplasie aanzetten en direct of indirect de typische embryopathie veroorzaken. Haar mening wijkt niet veel af van die van de andere auteurs.

Ook zij wil praktische consequenties trekken uit hetgeen boven omschreven is. Zij verrichtte derhalve bij 621 patiënten met een belaste obstetrische anamnese een G.T.T. De G.T.T. werd vroeg in de zwangerschap verricht en ieder trimester herhaald. Alle patiënten met een abnormale curve kregen een zoutloos dieet van 1800 calorieën. Obese patiënten kregen een dieet van 1200 calorieën. Dit laatste therapeutische dieet wekt enige verwondering. Door vele auteurs wordt er op gewezen, dat de graviditeit niet alleen diabetogeen, maar ook ketogeen werkt.

Op grond hiervan wordt aangeraden een koolhydraatrijk dieet te geven van zeker 1800 calorieën en zo nodig insuline bij te geven. (B o t e l l a L l u s i a).

De foetale mortaliteit bij 58 behandelde patiënten was 1,7 %, bij 34 niet-behandelde patiënten echter 28,6 %. Hier dient bij vermeld te worden, dat in de regel een partus arte praematurus werd verricht; een sectio caesarea werd slechts op een obstetrische indicatie gedaan.

Ook merkt zij op, dat de curve slechter kan worden naarmate de zwangerschap vordert en dat een pathologische curve binnen 48 uur post partum vaak weer normaal kan zijn.

Moreau c.s. (1955) wijzen eveneens op de noodzaak om een G.T.T. te verrichten, wanneer de obstetrische anamnese zodanig is, dat ze doet denken aan de mogelijkheid van een gestoorde koolhydraat-stofwisseling. Volgens hem moet in de volgende gevallen een G.T.T. verricht worden:

1. Wanneer de doodsoorzaak van het kind niet duidelijk aanwijsbaar is,
2. bij habituele abortus,
3. bij kinderen met een geboortegewicht boven de 8 pond,
4. bij obesitas in de graviditeit.

Deze onderzoeker vond bij praediabetische patiënten een hoog percentage foetale mortaliteit, nl. 20 tot 25 %. Ook hij vond in de laatste 5 jaar voor het uitbreken van de diabetes een concentratie van obstetrische pathologie, en een hoog geboortegewicht van het kind. Het gemiddelde geboortegewicht van kinderen, geboren uit moeders in een praediabetische periode, bedroeg 3,7 kg; 23,4 % woog meer dan 4 kg en 5 % meer dan 5 kg.

Ook Lepage, Lemerre, Pirart en Chibon (1958) zien de noodzaak in om bij een belaste obstetrische anamnese een G.T.T. te verrichten. In 49 gevallen, die hiervoor in aanmerking kwamen, werd een bloedsuikercurve gemaakt. Zij vonden 40 normale curven en 9 gestoorde. Deze 9 curven bleken verricht te zijn bij obese patiënten, die tevens een pathologische anamnese hadden. Zij menen, dat men deze vrouwen uit obstetrisch oogpunt als diabeticae moet beschouwen.

Zij wijzen er voorts op, dat de curven, die de eerste keer normaal uitvielen, later in de graviditeit niet herhaald werden, zodat hier geen definitieve conclusies uit getrokken konden worden.

Bovendien vragen zij zich af, of de klassieke G.T.T., verricht op het eind van de graviditeit, wel aangepast is aan de vermeerderde hoeveelheid bloed van de zwangere vrouw.

Zij geven in overweging de dosis glucose te vergroten om de test gevoeliger te maken.

Sotto, Heimback en Siegner (1958) hebben de resultaten van een onderzoek naar de frequentie van het voorkomen van pathologische curven gepubliceerd.

Het doel van hun onderzoek formuleren zij aldus: het aantal gevallen van een niet-vermoede abnormale glucose-tolerantie te bepalen bij:

- a. vrouwen, die om een of meer redenen verdacht worden van een gestoorde glucose-tolerantie, en
- b. vrouwen, met een belaste obstetrische anamnese.

De criteria voor een belaste obstetrische anamnese zijn:

1. hoog geboortegewicht van de kinderen (± 4500 g),
2. diabetes in familie-anamnese,
3. vorige kinderen met een geboortegewicht van 4200 g,
4. habituele abortus,
5. onverklaarde obstetrische sterfte,
6. glucosurie.

Hiertegenover plaatsen zij in de contrôle-groep vrouwen, die een ongestoorde zwangerschap gehad hebben, terwijl ook partus en kraambed normaal verlopen zijn. Tevens moet het kind in de contrôle-groep volkomen gezond zijn. De curven zijn — helaas — 24 tot 72 uur post partum verricht, uitgezonderd in 9 gevallen, waarbij ze van 72 tot 96 uur post partum gedaan zijn.

De bloedsuikerwaarden zijn bepaald volgens de methode van Folin Wu.

Wanneer de bloedsuikerwaarde na 2 uur hoger was dan 120 mg% dan werd ze als pathologisch beschouwd overeenkomstig de criteria van Carrington.

De auteurs geven zelf toe, dat zij een aantal gevallen gemist kunnen hebben, daar bekend is, dat een pathologische curve zeer spoedig in het kraambed tot de norm kan terugkeren. Eventueel storende invloeden van de partus, honger en dehydratie zijn in de contrôle-groep ook aanwezig. De resultaten hebben zij als volgt geklassificeerd in 3 categorieën, afhankelijk van de bloedsuikerwaarde 2 uur na de belasting:

1. normaal: < 119 mg%
2. suspect of praediabetisch: 120—139 mg%
3. waarschijnlijk diabetes: > 140 mg%.

De resultaten zijn aldus samen te vatten: (zie tabel 10)

Tabel 10

	Totaal aantal	Normaal		Suspect		Praediab.	
		aantal	%	aantal	%	aantal	%
Contrôle-groep	102	82	80,4	12	11,7	8	7,9
Studiegroep	198	106	53,5	50	25,3	42	21,2

In de controle-groep viel 7,9 % van de vrouwen in de praediabetische groep en 11,7 % in de verdacht-paediabetische groep; dit is samen 19,6 %. In de geselecteerde patiëntengroep daarentegen had 21,2 % een praediabetische curve en 25,3 % een verdacht-paediabetische curve; samen 46,5 % abnormale glucose-tolerantiecurven.

De abnormale curve komt dus $\pm 2\frac{1}{3}$ maal zoveel voor in de studiegroep als in de controle-groep. Dit verschil lijkt significant genoeg om de diagnose praediabetes bij patiënten met een belaste obstetrische anamnese te rechtvaardigen op deze basis alleen, doch definitieve conclusies zijn hieruit niet te trekken.

Over dezelfde patiëntengroep werd ook de perinatale sterfte berekend. Er was geen significant verschil aantoonbaar tussen beide groepen. Ook de fetal loss rate was in de studiegroep niet hoger dan in de controle-groep. De auteurs concluderen dan ook, dat de diagnose praediabetes zeer moeilijk te stellen is op een pathologische G.T.T. en het voorkomen van factoren, die deze diagnose doen vermoeden. Zij menen te kunnen zeggen, dat een abnormale G.T.T. tijdens de graviditeit en vroeg in het puerperium niet noodzakelijkerwijs op een praediabetische toestand behoeft te wijzen.

Tegen deze conclusies zijn enige bedenkingen aan te voeren. Het lijkt ons niet juist om te zeggen, dat een abnormale G.T.T. in de zwangerschap niet noodzakelijkerwijs op een praediabetische toestand hoeft te wijzen. Immers, dit onderzoek werd alleen post partum verricht en in 9 gevallen zelfs 72 tot 96 uur na de partus. Bovendien zijn de criteria, welke de onderzoekers aan de G.T.T. gesteld hebben, zeer summier. Inderdaad moet de waarde na 2 uur volgens vele auteurs 120 mg% of minder bedragen, doch om tot de vaststelling van een praediabetische curve te komen, zouden wij ook graag de topwaarde boven de 180 mg% willen zien. Het lijkt

ons zeer waarschijnlijk, dat de auteurs slechts de vertraagde curven hebben getoetst aan de eisen, die zij gesteld hebben. Tenslotte ondergingen de patiënten geen voorbereiding voor het verrichten van de test.

Vervolgens lijkt het zeer onwaarschijnlijk, dat noch de perinatale sterfte noch de fetal loss rate in de studiegroep hoger zou zijn dan in de contrôlegroep, daar toch de studiegroep juist op het voorkomen van pathologie in de anamnese geselecteerd was.

Hoet (1957), die een grote ervaring heeft in de behandeling van diabetische patiënten en vooral diabetische zwangeren, gelooft in een praediabetische periode. Naar zijn overtuiging is deze periode ook rijk aan obstetrische pathologie en heeft een hoge perinatale sterfte. Dit weet hij aan te tonen met sprekende casuïstiek.

De G.T.T. kan volgens hem tijdens de 3 trimesters van de zwangerschap bij een gezonde vrouw normaal blijven verlopen, maar ook kan er elk type van een pathologische curve optreden, zoals Allen, Lund en Weese, Chevki, Hurwitz en Jensen hebben aangetoond.

Wanneer de glucose-tolerantie vóór de zwangerschap reeds onvoldoende is, dan vermindert deze tijdens deze periode. Dikwijls treedt hierna een volledige regressie van de symptomen op. Men kan dan spreken van een tijdelijke glucose-intolerantie (zwangerschaps-diabetes).

Wanneer de belasting van het insulinaire systeem zich vaak herhaalt, kan er een permanente diabetes uit resulteren. Men ervaart tevens, dat de insuline-behoefte tijdens de graviditeit toeneemt.

Volgens Hoet schijnt het duidelijk te zijn, dat de graviditeit een functionele belasting is voor de eilandjes van Langerhans en de insuline-productie. Voordat de diabetes manifest wordt, zijn er duidelijke tekenen van een gestoorde koolhydraat-stofwisseling. De voorbijgaande hyperglycaemieën tijdens de graviditeit zijn volgens hem tekenen van een onvoldoende hormonale aanpassing aan de eisen van het groeiende kind in de uterus. Daar de klinische observatie van deze zwangerschappen een hoge fetal loss rate scherp naar voren brengt, wil Hoet er de nadruk op leggen, dat men in dergelijke gevallen van pathologie bij de zwangerschap, moet denken aan stoornissen in de suikerstofwisseling.

Vele zwangerschappen worden spontaan afgebroken gedurende de eerste 3 maanden. Wanneer er dus miskramen voorkomen in de geschiedenis van een praediabetica, dan speelt de glucose-tolerantie

dikwijls een belangrijke rol. De intra-uterine vruchtdood en de perinatale sterfte zijn vaak veel gemakkelijker in verband te brengen met een gestoorde koolhydraat-stofwisseling dan de partus praematurus en de congenitale afwijkingen.

De kinderen van praediabetische moeders vertonen een overdreven ontwikkeling, hun geboortegewicht overschrijdt het gemiddelde en hun uiterlijk is plethorisch, zodat zij heel sterk doen denken aan "Cushing" patiënten. Het tijdstip van overlijden ligt vaak enkele uren of dagen na de geboorte.

Het voorkomen van de foetale mortaliteit bij praediabetische moeders schijnt nauw verwant te zijn aan de praenatale preventie van de hyperplasie van de eilandjes van Langerhans tijdens de embryogenese. Het is duidelijk, dat men de functionele capaciteit van een pancreas, die erfelijk minderwaardig is, niet kan verbeteren, doch men kan ze wel beschermen tegen de fysiologische belasting, welke omstandigheid van het begin af van de conceptie bestaat.

Door bepaalde richtlijnen te volgen, zou men dit doel kunnen bereiken. H o e t geeft hiervoor de volgende:

1. Elke glucosurie tijdens de graviditeit moet beoordeeld worden in het licht van een G.T.T.
2. Wanneer bij de zwangere diabetes in de familie voorkomt of de obstetrische anamnese belast is (macrosomie, abortus, onbegrepen perinatale sterfte etc.) moet men een G.T.T. verrichten.
3. Wanneer de vrouw zelf bij de geboorte meer dan 4,5 kg woog, moet men eveneens een G.T.T. verrichten.
4. Indien nodig insuline geven in *de grootst mogelijke* dosis en de zwangerschap onderbreken rond de 35ste week.
5. De G.T.T., verricht post partum of buiten de zwangerschap, werpt dan pas licht op de pathogenese, wanneer deze gestoord is.

Dit zijn zeer nuttige hulpmiddelen om de pancreas van moeder en kind te beschermen. Door zo te handelen meent H o e t te mogen hopen, dat de praediabetische embryopathie en in het bijzonder de hyperplasie van de eilandjes van Langerhans van het kind kunnen worden voorkomen.

Men zou tevens de hoop kunnen uitspreken, dat een kinderlijke pancreas, die op deze wijze beschermd is geweest, in bepaalde gevallen niet langer aanleiding behoeft te geven tot het ontstaan van een juveniele diabetes.

Men vindt in ieder geval redenen genoeg om gedurende de zwangerschap van een praediabetische patiënte een zodanige controle uit te oefenen op de koolhydraat-stofwisseling, als uit praktisch oogpunt het best binnen het bereik ligt.

Ook de congenitale afwijkingen zouden gunstig beïnvloed kunnen worden door zeer vroeg in de zwangerschap met insuline-therapie te beginnen.

Uit een onderzoek bij 50 vrouwen, die een kind baarden met congenitale afwijkingen, blijkt, dat bij 16 vrouwen van deze groep in de periode post partum geen significante veranderingen aantoonbaar waren in de bloedsuikercurve. Daarom werd bij slechts 34 vrouwen tijdens een volgende graviditeit een G.T.T. gemaakt.

Van deze 34 vrouwen hadden 10 een normale curve, bij 8 van haar kon de curve als vertraagd geklassificeerd worden, 9 vrouwen hadden een praediabetische curve en 7 tenslotte een vlakke curve. Bij deze vrouwen was ook de stofwisseling laag voor de tijd van de zwangerschap (zie tabel 11 voor overzicht).

Tabel 11

	Tot.	Normaal		Vlak		Vertraagd		Praediab.	
		Tot.	%	Tot.	%	Tot.	%	Tot.	%
post partum	16	6	37	3	18	5	31	2	12
gravida	34	10	26	7	20	8	23	9	26

Hieruit blijkt, dat bij vrouwen, die een kind hebben gehad met congenitale afwijkingen, de koolhydraat-stofwisseling gestoord kan zijn. Voorts blijkt, dat er een verschil kan zijn in de curve gemaakt tijdens de zwangerschap, vergeleken bij die uit de periode post partum.

Zoals men in tabel 11 kan zien, had in de periode post partum slechts 12 % van de patiënten een praediabetische curve tegen 26 % tijdens de zwangerschap. Na de partus komt dus vaker een normale curve voor dan tijdens de graviditeit bij deze vrouwen.

Ook bij vrouwen, bij wie een kind doodgeboren wordt, vindt men tijdens de graviditeit een verhoogd aantal pathologische cur-

ven. Het percentage gestoorde curven stijgt met het toenemen van het aantal zwangerschappen. Ongeveer 40 tot 50 % van de vrouwen, die een hoge fetal loss rate in haar anamnese hebben, vertoont na glucose-belasting een pathologische curve.

H o e t heeft zich afgevraagd of er verband te vinden is tussen de pathogenese van embryopathieën met verschillende aetiologie. Het antwoord op deze vraag schijnt bevestigend te zijn. Men heeft waargenomen, dat een hypovitaminose tijdens de zwangerschap gevolgd kan worden door een groot aantal congenitale afwijkingen, zoals ook gezien worden bij kinderen van vrouwen, die lijden aan myxoedeem of (prae)diabetes.

Het is bekend dat myxoedeem-patiënten zowel als diabetische patiënten geen caroteen kunnen splitsen tot vitamine A. Bij deze patiënten kan derhalve een hypovitaminose A bestaan, zij het dan niet in die mate, welke men aantreft in Centraal-Afrika.

H e y m a n s v a n d e B e r g wees reeds op een teken van de hypovitaminose bij diabetes, de xanthose. Daarnaast zijn nog hyperkeratose en adaptatie-zwakke tekenen van hypovitaminose A. Overigens zou deze hypovitaminose A zich reeds voordoen voor de diabetes klinisch manifest wordt.

Men veronderstelt, dat naast stofwisselingsstoornissen ook ernstige infecties via een hypovitaminose schade aan de foetus kunnen berokkenen. Bij elke misvorming moet men dus aan verschillende oorzaken denken, die gelijktijdig kunnen bestaan.

V a n B e e k (1952) heeft congenitale afwijkingen beschreven aan het reno-ureterale systeem bij kinderen, die uit diabetische moeders geboren zijn. Voorts is gebleken, dat een aantal vrouwen, die aan diabetes leden en een kind met aangeboren afwijkingen kregen, zelf ook congenitale afwijkingen hebben aan het reno-ureterale systeem. Bij 8 vrouwen, die kinderen kregen met congenitale afwijkingen aan de nieren, bleek er een hypothyreoïdie te bestaan.

Deze bevindingen zouden een steun zijn voor de hypothese, dat stofwisselingsstoornissen in de zwangerschap een rol kunnen spelen bij de pathogenese van congenitale afwijkingen.

Bij G o m m e r s e n H o e t c.s. (1958) vinden wij de volgende resultaten van insuline-behandeling vermeld:

Van de 30 vrouwen, onder behandeling, die een kind met congenitale afwijkingen gebaard hadden, zijn 36 zwangerschappen behandeld. Hiervan waren 33 zwangerschappen goed afgelopen,

d.i. 93 %, terwijl 3 zwangerschappen pathologie vertoonden, d.i. 7 %.

Ook t.a.v. de doodgeboren kinderen zijn de resultaten bevredigend te noemen. Bij 25 patiënten, die in de voorafgaande zwangerschappen een doodgeboren kind kregen, werd op de 27 zwangerschappen, die deze vrouwen doormaakten, slechts 2 maal een slechte afloop genoteerd; 1 maal vond een abortus plaats en 1 maal overleed het kind 24 uur post partum.

In totaal werden 107 zwangerschappen behandeld; 93 % eindigde zonder complicaties, 7 % had een gestoorde afloop. Bij de voorafgaande zwangerschappen van deze vrouwen was het percentage vrijwel omgekeerd, nl. 73% verliep pathologisch en slechts 27 % ongestoord.

Hoet en zijn medewerkers menen op grond van de verkregen resultaten met de endocrine-substitutie-therapie te mogen concluderen, dat deze therapie een gunstig effect heeft op de fetal wastage.

Resumerend kunnen wij zeggen, dat uit dit onderzoek blijkt, dat er een verband aanwijsbaar is tussen een gestoorde koolhydraat-stofwisseling en obstetrische complicaties met betrekking tot de foetus.

Deze complicaties hebben een breed spectrum:

congenitale afwijkingen,

abortus,

macrosomie van de foetus,

intra-uteriene vruchtdood,

overlijden gedurende de eerste dagen na de partus.

Of ook de hypothyreoïdie aan deze afwijkingen ten grondslag ligt, is niet duidelijk uit het onderzoek gebleken. De vlakke curve als zodanig kan nog niet gezien worden als direct in relatie te staan met een hypothyreoïdie. Wel is verband gelegd tussen de bovengenoemde endocrine stoornissen en de hypovitaminose A.

Ook van Bouwdijk Bastiaanse en Sindram vinden een hoge fetal loss in de praediabetische periode van de vrouw, t.w. 37,2 %.

Ook Mastboom maakt melding van een aantal praediabetische patiënten, welke met insuline behandeld zijn. In zijn serie kon hij patiënten aantreffen, die aanvankelijk een licht gestoorde G.T.T. hadden (tijdens de zwangerschap) en enkele jaren later reeds tekenen vertoonden van diabetes. Hij vermeldt dat het suc-

cesvolle verloop van de zwangerschap bij enkele patiënten met een zeer sombere verloskundige anamnese, hem er toe doet neigen om een verband aan te nemen tussen de ingestelde behandeling en het behaalde resultaat. Uit een voorlopig onderzoek is hem gebleken, dat de fetal loss door de behandeling met insuline terug te brengen is van 50 % tot 18 %.

In dit literatuur-overzicht mag het onderzoek van Wilkerson (1957) niet onvermeld blijven.

Als lid van de "Diabetes Field Unit Chronic Disease Program, United States Public Health Service, Boston, Mass," is hij in 1954 begonnen met een groot onderzoek, dat hem aanleiding geeft tot de volgende probleemstelling.

1. Is het inderdaad zo, dat vrouwen met een abnormale G.T.T. meer „zware" baby's krijgen, een groter percentage fetal wastage hebben en meer complicaties in de zwangerschap vertonen dan zij, die een normale G.T.T. hebben?
2. Krijgen deze vrouwen in de volgende jaren diabetes?
3. Krijgen de kinderen, geboren uit moeders met een abnormale G.T.T. tijdens de graviditeit, vaker diabetes? Vertonen zij meer afwijkingen in hun tolerantietest dan kinderen, die uit moeders met een normale glucose-tolerantie geboren zijn?
4. Een poging wordt gedaan om de significantie van de insuline-behandeling t.a.v. een dergelijke abnormale glucose-tolerantie te achterhalen. Is de insuline-behandeling inderdaad in staat om de abnormaal eindigende zwangerschappen in gunstige zin te beïnvloeden?
5. Men hoopt een praktische methode uit te kunnen werken om een praediabetische toestand op gemakkelijke wijze te kunnen ontdekken.

Het onderzoek is systematisch ingedeeld; naast de gebruikelijke criteria, die niets anders zijn dan de pathologische momenten, welke de praediabetische zwangerschap belasten, heeft hij een glucose-proef ingelast. Deze bestaat uit de toediening van 50 g glucose aan de patiënte bij het eerste poliklinische bezoek. Is na 2 uur de bloedsuikerwaarde boven de 130 mg%, dan wordt de patiënte opgeroepen voor een standaard glucose-belastings-proef, bestaande uit 100 g glucose. Drie dagen voorafgaand aan deze proef moet de patiënte minstens 150 g koolhydraten in haar dieet gebruiken.

Alle patiënten, die aan de bovenstaande criteria niet beantwoorden, zijn de negatieve contrôles. Verder wordt er om de andere patiënte een met insuline behandeld; hoe dit geschiedt, wordt niet vermeld.

Jackson vermeldt, dat Wilkerson iedere patiënte, die er voor in aanmerking komt, 20E insuline toedient, waarschijnlijk zonder contrôle van de bloedsuikerwaarden.

De suikerbepalingen worden verricht volgens de methode van Somogyi-Nelson (true blood sugar) en de volgende criteria worden aangehouden, vastgesteld door een comité van stofwisselings-specialisten:

nuchtere waarde:	< 110 mg%
na 1 uur	: < 170 mg%
na 2 uur	: < 120 mg%
na 3 uur	: < 110 mg%

Drie groepen patiënten dienen als studie-object:

1. behandeld met insuline,
2. niet behandeld met insuline (positieve contrôles),
3. normale glucose-tolerantie (negatieve contrôles).

De resultaten tot december 1958 zijn als volgt samen te vatten: (zie fig. 1).

Wanneer men het totaal van de pathologische uitkomsten neemt, dan is er een significante verbetering te bespeuren bij diegenen, die met insuline behandeld zijn.

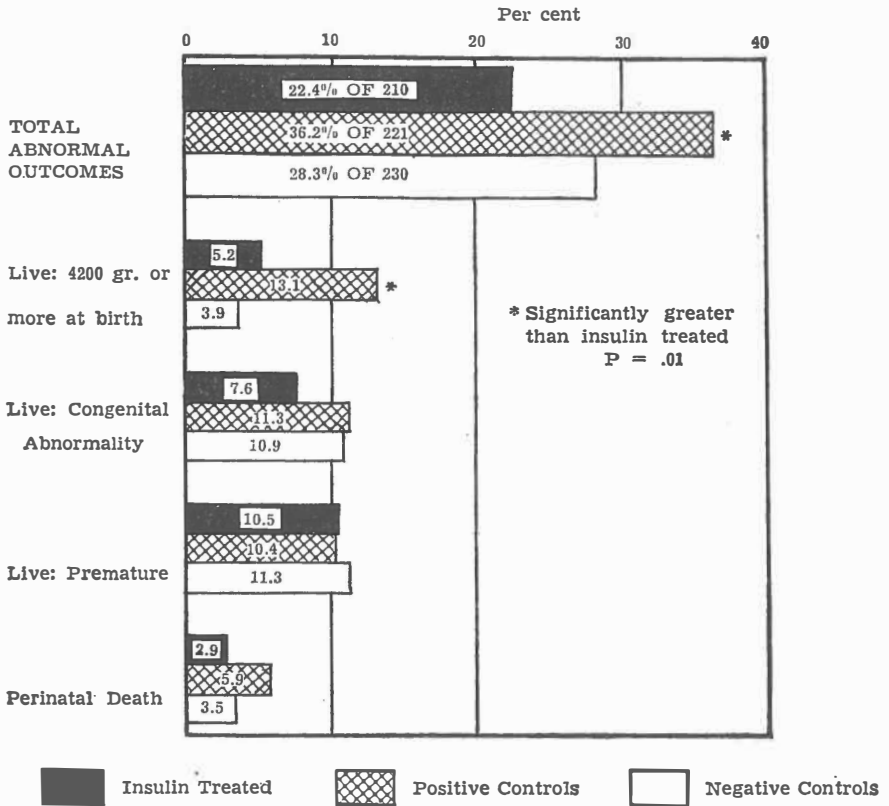
Van bijzondere betekenis is het groter aantal levende zware baby's, dat geboren is uit de positieve contrôles, ten opzichte van degenen die met insuline behandeld zijn; m.a.w. de insuline heeft een belangrijke invloed op het geboortegewicht van de kinderen bij patiënten met een belaste obstetrische anamnese en pathologische G.T.T.

De invloed van de behandeling op de perinatale sterfte is alleen suggestief.

De behandeling is nauwelijks in staat — zeker niet op significante wijze — om de resultaten t.o.v. de negatieve contrôles te verbeteren.

Op het voorkomen van congenitale afwijkingen heeft de behandeling vrijwel geen invloed en evenmin op het voorkómen van een praemature partus.

Fig. 1.



Rates of abnormal outcomes for insulin-treated patients and positive and negative controls through December 31, 1958.

Na de behandeling is 92 % van de curven, die ongeveer 5 maanden post partum verricht zijn, normaal, maar iets meer dan 5 % in iedere groep bleek nog steeds kleine afwijkingen te vertonen in de bloedsuikercurve. Iets meer dan 2 % van de met insuline behandelde groep, als ook van de positieve controle-groep kon als diabetisch gekenmerkt worden. Bijna alle patiënten van deze 2 % konden niet-ontdekte diabeticae geweest zijn.

Het lag ook in de bedoeling van dit onderzoek, zoals gezegd, een eenvoudige procedure te vinden om de praediabetische toestand te ontmaskeren.

Het blijkt, dat men, wanneer een 2 uur waarde van 120 mg% wordt aangehouden, op 0,7 % na alle gestoorde G.T.T.'s ontdekt. Waarschijnlijk zal er zeer binnenkort een vereenvoudigde procedure gevonden worden, waardoor veel laboratoriumwerk bespaard kan worden.

De auteur legt de nadruk op het feit, dat dit een voorlopig verslag is. Ofschoon er een bevestigend antwoord gegeven kan worden op de vraag of de behandeling van deze patiënten met insuline invloed uitoefent op het geboortegewicht van de kinderen, is het nog niet duidelijk of dezelfde behandeling tevens een invloed heeft op de perinatale sterfte. Op de overige vragen kan het onderzoek tot nog toe geen antwoord geven. Ook moet de betekenis van het ontdekken van de praediabetische toestand in de zwangerschap in verband met de diabetes-preventie nog duidelijker blijken.

Uit dit onderzoek is noch de wijze van behandeling, noch het tijdstip, waarop met de behandeling begonnen is, duidelijk naar voren gekomen. Mogelijk zijn hier factoren in verborgen, die de relatief gunstige resultaten kunnen verklaren. Mogelijk ook worden de resultaten vertroebeld doordat men de wél behandelde vergelijkt met degenen, die niet behandeld zijn. Wellicht zijn de pathogene factoren zo persoonlijk, dat een vergelijking met de voorafgaande zwangerschappen een zuiverder beeld zou geven van de mogelijk te bereiken resultaten.

Ook Lund en Weese (1953) publiceerden een onderzoek, dat o.m. tot doel heeft de glucose-tolerantie na te gaan in normale graviditeiten en verband te zoeken tussen het hoge geboortegewicht van het kind en een abnormale glucose-tolerantie.

Zij beschouwen een kind met een geboortegewicht van meer dan 4500 g als te zwaar. Er werden bij 138 patiënten 170 G.T.T.'s verricht, waaronder 68 bij 51 vrouwen met zware kinderen. De overige curven zijn controles, cortison-onderzoekingen en onderzoekingen bij gecompliceerde graviditeiten.

De glucose-belasting geschiedde met 100 g glucose in 300 cc water. De bloedsuikerwaarden werden bepaald volgens de methode van Folin Wu. Bloedmonsters werden na een 1/2, 1 en 2 uur genomen, ook de nuchtere waarde werd bepaald.

Uit de onderzoekingen over de glucosurie bleek, dat 30 % van de zwangeren een verlaagde nierdrempel had en 20 % een verhoogde. Terwijl 8 % van de patiënten een abnormale curve had, bleek er geen relatie te bestaan tussen de glucosurie en de abnor-

male curve. De 8 % abnormale curven, welke zij vonden, had geen duidelijke oorzaak.

Bloedsuikercurven, welke onder de volgende criteria vielen, werden als pathologisch beschouwd:

- nuchtere waarde : boven de 80 mg%
 na $\frac{1}{2}$ en/of 1 uur: boven de 180 mg%
 na 2 uur : als het de top was boven de 175 mg%, zo niet, boven de 160 mg%
 na 3 uur : over het algemeen boven de 125 mg%, behalve wanneer de top vroeger lag.

Vlakke en laag-normale curven waren in de meerderheid; ook deze onderzoekers vonden vertraagde curven.

Op 13.502 partus vonden zij 61 kinderen, die 4500 g of meer wogen (0,5 %). Bij diabetische moeders is dit percentage 14,5 %.

Bij het bestuderen van 30 moeders met zeer zware kinderen, 6 met middelmatig zware kinderen en 50 met normale kinderen, ter contrôle, werd het volgende opgemerkt.

Minder dan 10 % van de normale vrouwen met een kind van normaal gewicht vertoonde een abnormale G.T.T., maar van de vrouwen (diabeticæ uitgesloten) met zeer zware kinderen had 44 % een abnormale G.T.T.

Bij verder onderzoek bleek voorts, dat deze abnormale curven primair beperkt bleven tot de vrouwen, die haar 2e of 3e zware kind kregen. (zie tabel 12).

Tabel 12

Zware kinderen in de anamnese	Abnormale curven	Normale curven	Totaal
1 of meer	12	4	16
geen	1	12	13
Totaal	13	16	29

Ook Lund en Weese vonden, dat een pathologische curve tijdens de graviditeit betrekkelijk snel normaal kan worden in het kraambed.

Verder werd door hen de obesitas van de moeder onderzocht in verband met het geboortegewicht van het kind.

Wanneer als maatstaf een gewicht van 160 pond aangehouden werd voor de vrouw, die als te zwaar beschouwd kon worden, dan bleek 10 % van de onderzochte vrouwen hieraan te beantwoorden.

De helft van het aantal zware kinderen werd uit moeders met obesitas geboren. Iedere vrouw met obesitas en een abnormale curve had zware kinderen. Het schijnt dus, dat zowel de obesitas als de abnormale curve de grootte van het kind beïnvloedt. Een combinatie van deze twee factoren is inderdaad een grote etiologische factor (zie tabel 13).

Tabel 13

Moeders met obesitas	Geb.gewicht 4500 g	3800 g	Totaal
normale curven	0	12	12
abnormale curven	7	6	13
Totaal	7	18	25

Uit dit onderzoek is komen vast te staan, dat als norm van het geboortegewicht 4000 g kan worden aangehouden i.p.v. 4500 g.

Tabel 14

Naam van de auteur	Foetale mortaliteit			Geb.gew.	
	Gemid- delde	5 jaar voor uitbreken van diabetes	2 jaar	5 jaar voor uitbreken van diabetes	2 jaar
Herzstein	6,1%	15,4%			
Paton	8,8%	21%		52,8% > 8 pnd	
Moss en Mulholland		33,8%		22% > 10 pnd	
Pedowitz-Shlevin		27%			
Gilbert en Dunlop			50%		
Miller-Hurwitz		19,8%			
Jackson	10,4%		45%		
Hagbard		10,3%	37,3%	14,8% > 9 pnd	26,70% > 9 pond
Laplanche	14,1%	54,5%			
Barns-Morgans		20,5%			
Pomeranz	12-16%	24-30%		20% > 9 pnd	
Moreau		20-25%		20% > 9 pnd	

HOOFDSTUK 5

HET PRAEDIABETISCHE KIND

Door vele auteurs is de aandacht gevestigd op het hoge geboortegewicht van het kind, dat in de praediabetische periode geboren wordt. Dit kenmerk wordt als een van de karakteristieke afwijkingen van deze periode beschouwd, ofschoon de perinatale sterfte, de congenitale afwijkingen, de abortus en de partus immaturus ook tot de mogelijke complicaties van de praediabetische periode worden gerekend.

Pirart vindt in zijn onderzoek het hoge geboortegewicht een van de meest frappante kenmerken.

Sheldon legt verband tussen het „zware” kind en het gewicht van de moeder.

Ook Moss en Mulholland, Lund en Weese, Hagbard e.a. wijzen op het voorkomen van het „zware” kind bij de praediabetische vrouw.

Hoet c.s. wijzen eveneens op het voorkomen van macrosome kinderen in de praediabetische periode. Zij merken op, dat het kind een Cushingoïd-uterlijk heeft.

Bij de diabetica kan het buitensporig zware kind oorzaak zijn van ernstige moeilijkheden bij de partus (shoulder dystocia). Deze kinderen overlijden dikwijls tijdens de uitdrijvingsperiode.

In de praediabetische periode ligt het geboortegewicht wel boven het normale, doch, volgens Sindram, bedraagt het voor de à terme geboren kinderen „slechts” gemiddeld 3845 g.

De gemaskeerde praematuur komt in deze periode ook voor en verdient onze bijzondere aandacht na de geboorte.

Wilkinson vindt in zijn onderzoek 13,1 % macrosome kinderen (4200 g = 9 lbs) bij een serie praediabetische vrouwen, waaronder ook vrouwen begrepen zijn, die Sindram tot "borderline cases" zou gerekend hebben. Bij vrouwen met een normale G.T.T. vindt Wilkinson 3,9 % zware kinderen!

Het macrosome kind valt niet alleen op door zijn geboortegewicht. Ook de lengte is dikwijls groter dan normaal. Zo vindt

Sindram bij 23 % van de kinderen van praediabetische moeders een lengte van meer dan 53 cm.

De organen van deze kinderen blijken bij sectie eveneens veel groter dan normaal. De vergroting is niet alleen door oedeem te verklaren.

De bijzondere kenmerken van deze kinderen zijn:
hart-hypertrophie.

extra-medullaire erythropoëse,

hyperplasie van de eilandjes van Langerhans,

hypertrophie van de bijnieren en

toename van de eosinophile cellen in de hypophyse.

Deze kenmerken kennen wij van het kind van de diabetica. Het is vooral Miller (1944), die er op gewezen heeft, dat deze afwijkingen ook tijdens de praediabetische periode kunnen voorkomen.

Op 1298 zwangerschappen bij praediabetische vrouwen vonden wij 283 kinderen met een geboortegewicht boven de 4000 g, d.i. 21,7 %. Naar gewichtsklasse verdeeld, vonden wij de volgende uitkomsten:

Tabel 15

Gewicht	4001' 4500	4501 5000	5001 —	totaal
Aantal	155	91	37	283
%	11,8%	7%	2,9%	21,7 %

DE PERINATALE STERFTE

In de voorafgaande recensies is reeds voldoende ingegaan op deze complicatie. Door Angelsaksische auteurs wordt de term "fetal loss" gebezigd om daarmee de sterfte over de gehele zwangerschapsduur te kunnen berekenen.

Volgens zeer vele auteurs is de fetal loss tijdens de praediabetische periode verhoogd. De prognose voor het kind wordt slecht

ter naarmate men het tijdstip van het uitbreken van de diabetes nadert.

In de anamnese van 150 patiënten, waarvan door ons de fetal loss rate is berekend, komen op 1300 zwangerschappen 279 abortus en partus immaturus voor, d.i. 21 % en 100 perinataal overleden kinderen, d.i. 7,6 %. De fetal loss rate bedraagt voor deze vrouwen 28,6 %.

S i n d r a m berekende over een kleine groep patiënten een totale fetal loss van 30 %. In tegenstelling met hem weten wij, dat de door ons onderzochte patiënten geen diabetische G.T.T. hebben post partum, zodat bij haar ook geen sprake kan zijn van een latente diabetes.

Het gevonden percentage komt vrijwel overeen met hetgeen men in de literatuur aantreft. Het onderstreept de ernst van de factoren, die blijkbaar in deze levensperiode van de vrouw werkzaam zijn.

CONGENITALE AFWIJKINGEN

Het zijn o.a. H o e t c.s., die op het verband tussen suikerstofwisselingsstoornissen en congenitale afwijkingen hebben gewezen, zoals in het voorafgaande reeds vermeld is.

Het schijnt H o e t toe, dat de glycopenie van de uterus de infertiliteit bij de diabetische vrouw tot gevolg heeft. Wordt ze met insuline behandeld, dan wordt weliswaar de bevruchting mogelijk, doch de placenta kan abnormaal zijn en daardoor kan de voeding van de foetus gestoord worden.

De gevolgen hangen af van het stadium van de zwangerschap, waarin ze optreden en van de duur en de intensiteit van de foetale voeding; ze kunnen zich op verschillende wijze manifesteren:

Abortus gedurende de eerste 6 tot 8 weken, congenitale afwijkingen al of niet vergezeld van intra-uterine vruchtdood of een macrosoom kind, dat vaak enige uren na de baring sterft.

In deze gevallen, die gekarakteriseerd worden door een onvoldoende compensatie, ondanks insuline-toevoer, is de placenta dik en oedemateus. Wij denken hier aan de suggestie van v a n d e r L o o, die meent, dat aan de intra-uterine sterfte van de kinderen, zonder duidelijke oorzaak, toch zeker een subklinische oorzaak ten grondslag moet liggen. Deze kinderen sterven aan anoxie. Zouden de veranderingen in de placenta bij de praediabetische en diabe-

tische vrouw niet de oorzaak kunnen zijn van de slechte oxygenatie van de foetus? Zou de zuurstof-voorziening van het embryo bij een „slecht” endometrium niet onvoldoende kunnen zijn, zodat of een abortus optreedt of een congenitale afwijking ontstaat?

Deze parallel is zeer wel denkbaar, wanneer men aan de vaat-veranderingen denkt, die optreden bij diabetici.

Naast bovengenoemde afwijkingen vond H o e t bij konijnen, dat de inwerking van progesteron op de klieren van het endometrium van de eileider afhankelijk is van een bepaalde hoeveelheid insuline.

V a e s kon aantonen, dat progesteron bij konijnen met een Alloxan-diabetes, niet meer in staat is de kliercellen met glycogeen op te vullen.

O s i n s k i en H o e t konden corticoïden in het vruchtwater aantonen. Bij normale zwangerschappen konden zij geen corticoïden aantonen. Mogelijk bestaat er verband tussen deze bevinding en het Cushingoïd-aspect van de foetus.

Men zou zich kunnen voorstellen, dat deze stof verantwoordelijk is voor de congenitale afwijkingen, mits de hoeveelheid een bepaalde drempelwaarde bereikt heeft.

Nader onderzoek zal geboden zijn om deze kwestie definitief uit te maken.

H o e t meent een bijzondere vondst gedaan te hebben, wanneer hij vermeldt, dat er een kind is geobserveerd, dat niet alleen een Cushing-aspect heeft, doch ook een spina-bifida; de moeder had een zwangerschapsdiabetes.

Alle soorten congenitale afwijkingen komen voor:
afwijkingen aan de neurale plaat,
mongoloïde idiotie,
hartgebreken,
nierafwijkingen etc.

In onze eigen serie van 1180 zwangerschappen vonden wij 2,9 % congenitale afwijkingen bij vrouwen met een vertraagde en prae-diabetische bloedsuikercurve.

Bij vrouwen met een vlakke G.T.T. met 349 zwangerschappen in de anamnese, vonden wij 1,7 % congenitale afwijkingen. Bij vrouwen met een diabetische curve werd één congenitale afwijking bij de kinderen aangetroffen, op 83 graviditeiten.

Het aantal aangeboren afwijkingen is bij onze patiëntengroep derhalve niet groot te noemen en niet in overeenstemming met de bevindingen van anderen.

HOOFDSTUK 6

DE GLUCOSE-TOLERANTIE

S i n d r a m concludeert, na de literatuur bestudeerd te hebben, dat er geen systematisch onderzoek is verricht naar de koolhydraat-tolerantie in de zwangerschap.

Vrijwel alle auteurs geven niet aan wat zij onder normale zwangeren verstaan noch of de anamnese van deze zwangeren onbelast is. Gezien de tegenstrijdige berichten en het feit, dat de gegevens moeilijk met elkaar te vergelijken zijn, besluit S i n d r a m om zelf een onderzoek te doen naar de glucose-tolerantie bij 101 zwangere en 103 niet-zwangere patiënten. De gemiddelde nuchtere waarde bij de zwangere patiëntengroep is 93 mg%; de top van de curve komt een half uur na de belasting en de hoogste waarde wordt gevonden na de 36e week van de graviditeit. De gemiddelde waarde 2 uur na de glucose-belasting is 90,2 mg%; de waarde na 3 uur is door hem niet onderzocht. Hierbij dient vermeld, dat deze waarden gevonden zijn na een belasting met 50 g glucose per os.

De waarden, gevonden bij niet-zwangere patiënten, zijn resp.

nuchter	: 103,9 mg%	(methode volgens H a g e d o r n en
na ½ uur:	127,1 mg%	J e n s e n, cap.bloed)
na 2 uur:	91,5 mg%	

Deze curven hebben een normaal verloop.

S i n d r a m meent aangetoond te hebben, dat de bloedsuikerspiegel bij zwangeren na toediening van glucose sterker stijgt dan bij niet-zwangeren en dat de stijging toeneemt naarmate de zwangerschap vordert.

De stijging, welke tijdens de zwangerschap in sterke mate zou plaats vinden, lijkt niet indrukwekkend. In procenten uitgedrukt, is dit slechts — en alleen voor de laatste weken van de zwangerschap — 5 %.

Deze relatief geringe intolerantie is in overeenstemming met de bevindingen van H o e t, nl. dat bij het voortschrijden van de zwangerschap de glucose-tolerantie afneemt. Deze afname wordt meer uitgesproken, naarmate men ook vroeg in de graviditeit een duidelijke intolerantie vindt.

Het feit, dat S i n d r a m 3 maanden na de zwangerschap een normale glucose-tolerantie vindt, is geenszins een bewijs, dat er sprake is geweest van een onderzoek bij normale zwangeren.

Immers H o e t, J a c k s o n e.a. en ook wij zelf vinden reeds enkele dagen post partum een normale curve, zelfs wanneer deze tijdens de graviditeit gestoord is geweest. Door vele onderzoekers wordt juist met nadruk op dit feit gewezen.

Men is derhalve niet gerechtigd bij het vinden van een normale curve in het kraambed, de conclusie te trekken, dat de glucose-tolerantie tijdens de zwangerschap ook normaal moet geweest zijn (H o e t).

Een voorbeeld van een vertraagde curve in het derde trimester van de zwangerschap, die 5 dagen post partum weer geheel normaal is, vinden we bij patiënte toc 30734 (zie tabel 16).

Tabel 16

tijd	n.	30'	60'	120'	180'
3e trimester	87	143	158	136	125 mg %
5 dagen p.p.	80	151	145	104	87 mg %

Wanneer S i n d r a m bij een belasting met 50 g glucose, op grond van de gegevens uit de literatuur en zijn eigen materiaal, tot de keuze van de volgende criteria komt:

n: < 120 mg%, top: < 180 mg%, na 2 uur: < 120 mg%, dan lijken deze waarden vrij hoog gekozen. De nuchtere waarde is zeker niet in overeenstemming met hetgeen hij zelf gevonden heeft.

C o b l e y (1955) heeft in Australië een onderzoek verricht naar de glucose-tolerantie bij zwangeren. Ook hier worden geen criteria vermeld over de anamnese van deze patiënten.

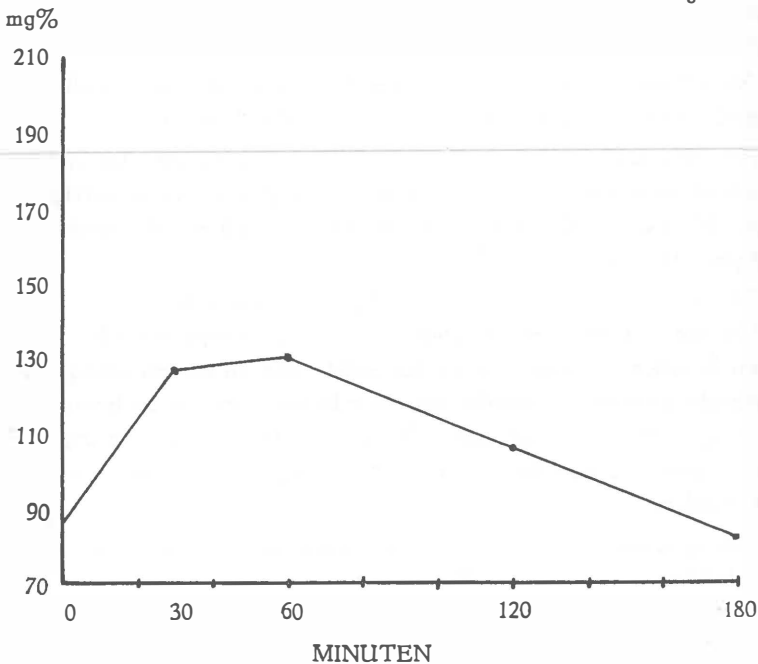
Volgens hem rechtvaardigen de uitkomsten van meer recente onderzoeken de uitspraak, dat de glucose-tolerantie tijdens de graviditeit niet afwijkt van die bij niet-zwangere vrouwen. Het onderzoek werd verricht bij poliklinische patiënten en de groep werd zo gekozen, dat ze representatief kon worden geacht voor de jongere zwangeren van Australië.

Bij 158 zwangeren werd iedere maand van de graviditeit een G.T.T. verricht na 50 g glucose-belasting. Er werd capillair bloed voor het onderzoek genomen en de bepaling geschiedde volgens de methode van Hagedorn en Jensen.

Tabel 17

tijd	n.	30'	60'	120'	180'
mg %	88	125	129	106	82

Figuur 2



Bloedsuikercurve volgens C o b l e y.
Bepaling volgens Hagedorn en Jensen (cap. bloed.)
Belasting 50 gr. glucose.

C o b l e y concludeert, dat zijn bevindingen doen vermoeden, dat de glucose-tolerantie tijdens de graviditeit niet verandert. Er

trad geen overmatige hyperglycaemie op en de top van de curve viel op het verwachte tijdstip.

Ook hij vond vertraagde curven, waaraan hij echter geen bepaalde betekenis hecht. Hij vond wel aanleiding om, zoals Hurwitz en Jensen (1946) suggereerden, ook de bloedsuikerwaarde na 3 uur te bepalen.

De nuchtere bloedsuikerwaarde bij de zwangere vrouwen is in overeenstemming met de nuchtere waarde bij niet-zwangeren. De door hem gevonden waarden zijn in tabel 17 en fig. 2 aangegeven.

Ook hier hetzelfde type curve als bij Sindram, de topwaarde treedt blijikbaar na 1 uur op, ofschoon het verschil slechts 3,2 % is t.o. van de waarde na een half uur.

Marazzini (1956) verrichtte, om nadere informaties te krijgen, bij 80 zwangeren tijdens verschillende perioden van de graviditeit een G.T.T.

Als contrôle dienden 40 gynaecologische patiënten, welke in de kliniek waren opgenomen voor lichte afwijkingen.

De belasting geschiedde met 1,75 g glucose per kg lichaamsgewicht, opgelost in 200 cc water. De bepaling werd verricht volgens King en Garner uit capillair bloed en de determinatie volgens Beckman D.U.

Marazzini komt tot de volgende conclusies:

De topwaarde is 40 % hoger dan de nuchtere waarde. De topwaarde wordt bereikt tijdens het eerste uur na de belasting. Welke methode men ook gebruikt, de waarde na 2 uur is de belangrijkste en mag niet hoger zijn dan 120 mg%. De waarden op de andere tijdstippen zijn van belang om het verloop van de curve te kunnen beoordelen.

Als gemiddelde curve voor de gehele graviditeit vindt hij: (zie tabel 18)

Tabel 18

tijd	n.	30'	60'	90'	120'	150'	180'
mg %	83	123	123	109	97	84	78

Of „vertaald” in Hagedorn en Jensen waarden (+15%):
(zie tabel 19).

Tabel 19

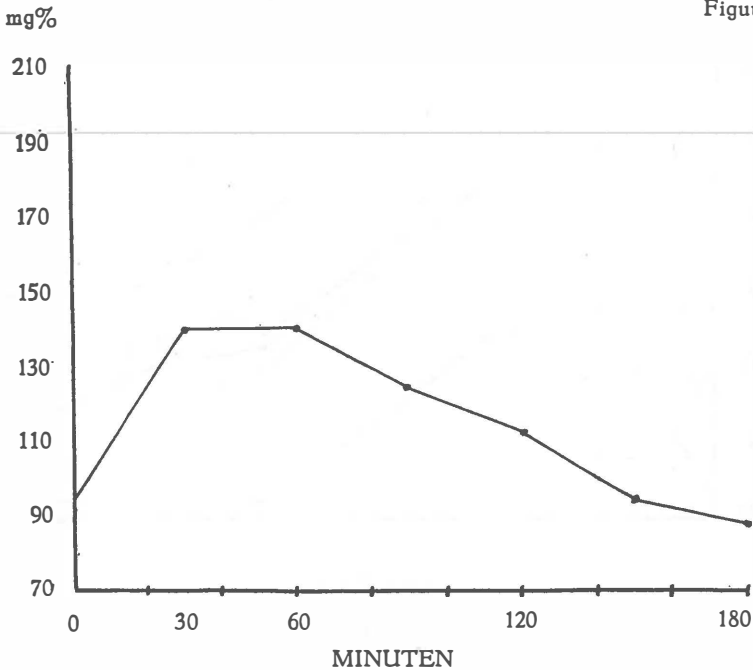
tijd	n.	30'	60'	90'	120'	150'	180'
mg %	95	140	140	125	111	95	89

Of de belangrijke waarden: (zie tabel 20):

Tabel 20

n.	95 mg%
top	140 mg%
na 2 uur	111 mg%.

Figuur 3



Bloedsuikercurve volgens Marazzini.

Bepaling volgens King en Garner. Herleid tot Hagedorn en Jensen (+ 15%)
(ven. bloed.)

Belasting: 1,75 gr. glucose/kg lich. gew. in 200 cc water.

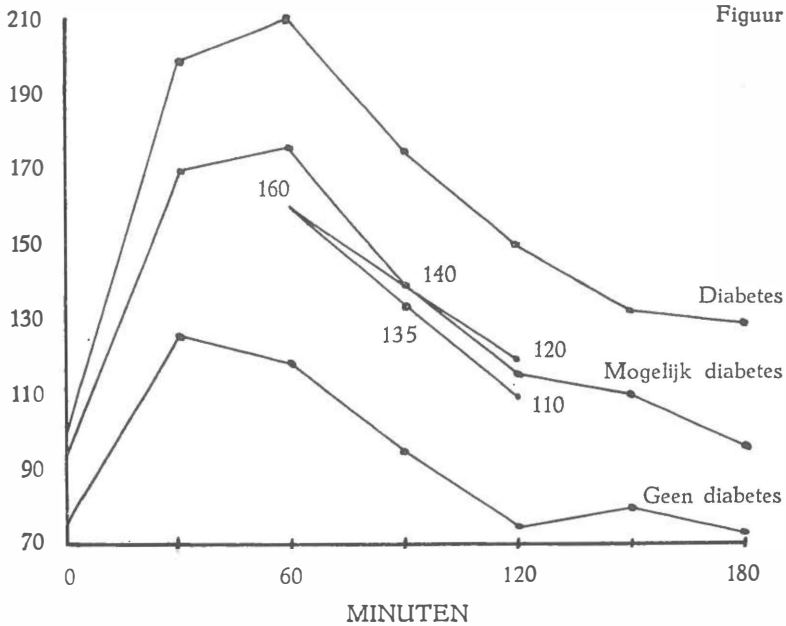
Jackson vermeldt in zijn studie over praediabetes de voorwaarden, waaronder een curve dient gemaakt te worden en tevens

de standaardwaarden voor een normale G.T.T. Hij gebruikt een belasting van 50 g glucose en de bepalingen geschieden volgens Hagedorn en Jensen uit capillair bloed.

De normale curve moet als volgt verlopen: (zie tabel 21 en fig. 4).

Tabel 21

tijd	n.	30'	60'	120'	180'
mg %	<120	<200	180	<140 120?	120 100?



Bloedsuikercurve volgens Jackson.

Bepalingsmethode volgens Hagedorn en Jensen (cap. bloed.)

Belasting: 50 gr. glucose.

Deze waarden zijn bedoeld voor het eind van de zwangerschap en vroeg in het puerperium. Een nuchtere waarde boven de 120 mg % is zeer suspect voor diabetes, maar een normale nuchtere waarde sluit een intolerantie niet uit. De topwaarde heeft weinig

betekenis, doch overtreft zelden de 200 mg%. De waarde 2 uur na de belasting is zeer belangrijk.

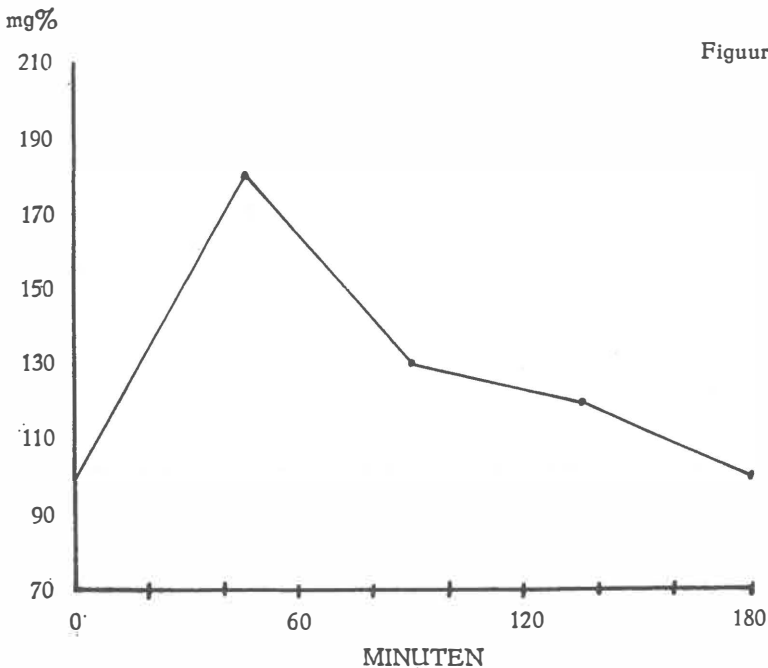
Waarden boven de 140 mg% (capillair bloed, Hagedorn en Jensen) geven een absoluut verminderde tolerantie aan, terwijl waarden tussen 120 en 140 mg% suspect zijn.

Ook Hoet geeft criteria voor een normale curve. De belasting geschiedt met 100 g glucose in ongeveer 200 cc water. De bepalingen worden gedaan uit capillair bloed volgens de methode van Hagedorn en Jensen. Volgens hem moet een normale curve aan de volgende criteria voldoen: (zie tabel 22 en fig. 5).

Tabel 22

tijd	n.	$\frac{3}{4}$ u.	$1\frac{1}{2}$ u.	$2\frac{1}{4}$ u.	3 u.
mg %	100	180	130	120	100

Hij wijst er op, dat de G.T.T. minstens ieder trimester herhaald moet worden, zo men reden heeft om een intolerantie te verwachten en deze in het begin van de zwangerschap niet gevonden is.



Figuur 5

Bloedsuikercurve volgens Hoet.

Bepaling volgens Hagedorn en Jensen (cap. bloed). Belasting: 100 gr. glucose.

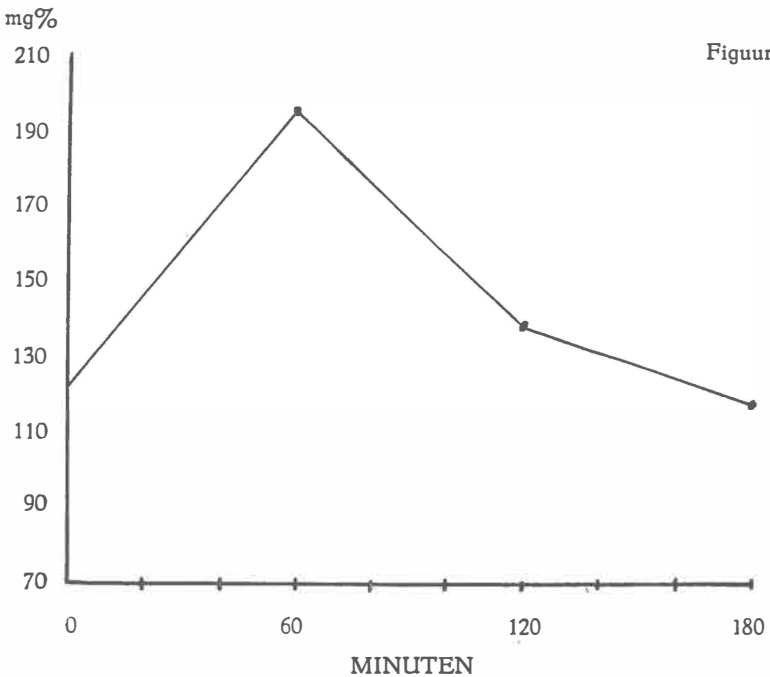
Wilkerson (1959) heeft, na overleg met een comité van specialisten in de stofwisselings-ziekten, de volgende criteria voor een normale G.T.T. vastgelegd (zie tabel 23 en fig. 6).

De bepalingen worden verricht volgens Somogyi-Nelson uit veneus bloed na 100 g glucose-belasting.

Tabel 23

tijd	n.	60'	120'	180'
mg %	110	170	120	110

Deze curve lijkt hoge waarden aan te houden als norm, wanneer men deze vergelijkt met de criteria, aangenomen door de andere onderzoekers.



Figuur 6

Bloedsuikercurve volgens Wilkerson.

Bepaling volgens Somogyi-Nelson. Herleid tot Hagedorn en Jensen-waarden (+ 15%). Belasting: 100 gr. glucose.

Conn en Fajans (1958) hebben in een uitgebreide studie naar wegen gezocht om de diabetes in een vroeg stadium te ontdekken. Zij menen in de cortison-glucose-tolerantietest een weg gevonden te hebben om althans een groep van mensen door deze methode te scheiden van normale mensen.

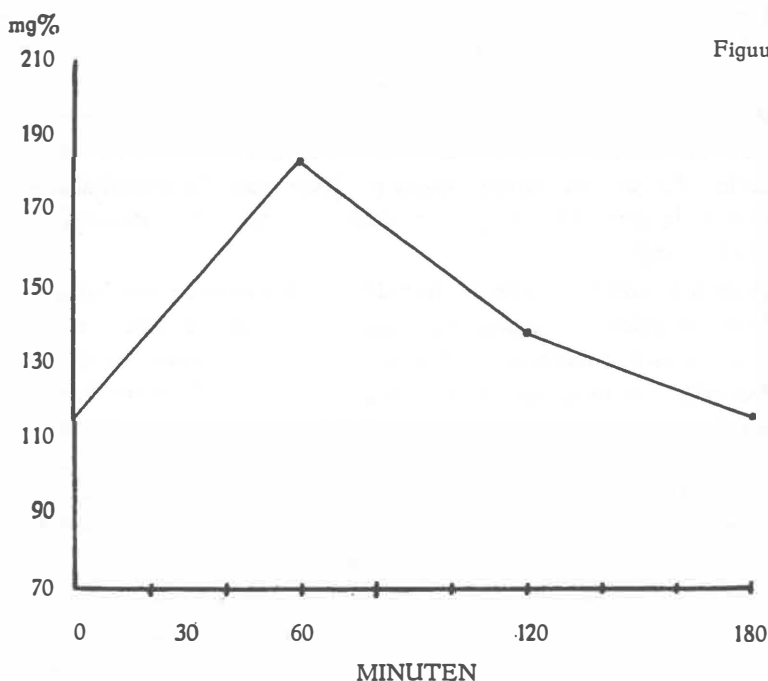
Zij belasten hun patiënten met 1,75 g glucose per kg ideaal lichaamsgewicht. Voor de G.T.T. verricht wordt, krijgen zij 3 dagen 300 g koolhydraten.

De bepalingen geschieden uit veneus bloed volgens de methode van Somogyi-Nelson (dezelfde als bij Wilkerson).

Resp. $8\frac{1}{2}$ en 2 uur voor de G.T.T. krijgen de patiënten 50 mg of $62\frac{1}{2}$ mg cortison-acetaat per os, afhankelijk van het gewicht.

Tabel 24

tijd	n.	60'	120'	180'
mg %	100	160	120	100



Figuur 7

Bloedsuikercurve volgens Conn en Fajans.

Bepaling volgens Somogyi-Nelson. Herleid tot Hagedorn en Jensen (+ 15%).

Belasting: 1.75 gr. glucose per kg ideaal lich. gewicht.

De normale curve moet aan de eisen voldoen die in tabel 24 en fig. 7 zijn aangegeven.

In de discussie over zijn onderzoek zegt Conn onder meer:

„Het hoofddoel van het onderzoek is geweest de potentiële diabeticus op te sporen, voordat de ziekte aan het licht treedt met de huidige onderzoekings-methoden.

Het is duidelijk, dat het uiteindelijk doel van alle onderzoekings-methoden, die zich bezig houden met het opsporen van de etiologie van een ziekte, de preventie of genezing van die ziekte is.

Onze opzet heeft, bijgevolg, de praediabetische toestand naar voren gebracht. Wat nu nog als praediabetische toestand wordt beschouwd, zal later gezien worden als een duidelijke manifestatie van het feit, dat de ziekte aanwezig is.

Laten wij aannemen, dat over 5 tot 10 jaar de cortison-G.T.T. of een vereenvoudiging daarvan, zal beschouwd worden als een accuraat middel om te kunnen voorspellen, welke personen tenslotte de tolerantie voor koolhydraten zullen verliezen en diabetes zullen krijgen volgens de tegenwoordige criteria, zouden wij dan niet gerechtigd zijn om onze criteria voor de diagnose te veranderen door de cortison-G.T.T. in te schakelen als een meer gevoelige test voor de vermindering van de koolhydraat-tolerantie?

Wij zouden dan de diagnose diabetes veel vroeger kunnen stellen en misschien kunnen leren iets waardevols te doen in deze periode, die wij nu latent noemen. Dan zou de praediabetische toestand de periode zijn, die bestaat voordat de cortison-G.T.T. positief wordt.

Wat wij willen zeggen is, dat de praediabetische toestand moet bepaald worden in termen van tijd en objectieve waarnemingen. Iedere nieuwe waarneming brengt ons verder terug in de praediabetische toestand. De aanwijzing, die ons in deze tijd het verst terug brengt, is het opmerkelijke verband, dat bestaat tussen een hoog geboortegewicht van het kind en het zeer vaak voorkomen van diabetes in een latere levensperiode van de moeders van deze kinderen. (Volgens Hoet krijgt een moeder, die een kind baart van 12 pond, met 100 % zekerheid diabetes!)

Wij zijn van mening, dat er een erfelijk aspect aanwezig is t.a.v. de diabetes mellitus. De praediabetische toestand bestaat dus vanaf het moment, dat het ei bevrucht is, tot aan de tijd, dat wij — hoe dan ook — een klinische diagnose kunnen rechtvaardigen.

Hoet, Jackson e.a. hebben de nadruk gelegd op het mogelijke belang van de uterine omgeving op de foetus.

Men veronderstelt, dat dit congenitale aspect, de tot nu toe onbekende in de praediabetische moeder aanwezige abnormaliteit, die de foetus beïnvloedt, van groter belang kan zijn dan de erfelijkheid op zichzelf. Het lijkt ons het beste in het licht van de tegenwoordige kennis, de erfelijkheid als een basis te beschouwen en te overwegen, dat er van de conceptie af tot de dood toe veel factoren zullen zijn, die uiteindelijk het bestaan van het diabetisch syndroom klinisch duidelijk zullen maken.

Slecht begrepen omstandigheden, welke een belangrijke invloed kunnen uitoefenen op de toekomstige status van het individu, dat erfelijk bepaald praediabetisch is, zijn o.a.:

1. de aard van de uterine-omgeving van de praediabetische moeder, die grote kinderen ter wereld brengt en/of kinderen met hyperplastische eilandjes van Langerhans.
2. de modi operandi van de verschillende situaties, die stress uitoefenen en waarvan bekend is, dat zij bij praediabetici gepaard gaan met een vermindering van de koolhydraat-tolerantie, zoals bv. infecties, puberteit, graviditeit en obesitas.

Het feit, dat bij vele kinderen, geboren uit praediabetische moeders, de eilandjes van Langerhans hyperplastisch zijn, is een duidelijk bewijs, dat er een belangrijke invloed aan het werk is jaren voordat de tolerantie voor koolhydraten, volgens onze tegenwoordige onderzoekingsmethoden, afneemt.

Wij weten ook, dat het defect in de koolhydraat-stofwisseling 60 jaar of 3 maanden na de geboorte kan beginnen".

Uit dit betoog wordt het duidelijk, dat ook door anderen het belang van de vroege herkenning wordt ingezien. Een verbetering van de koolhydraat-tolerantie bij de moeder zou mogelijkerwijs het jonge individu kunnen beschermen tegen nadelige invloeden. Wellicht kan hier een begin gemaakt worden met de prophylaxe.

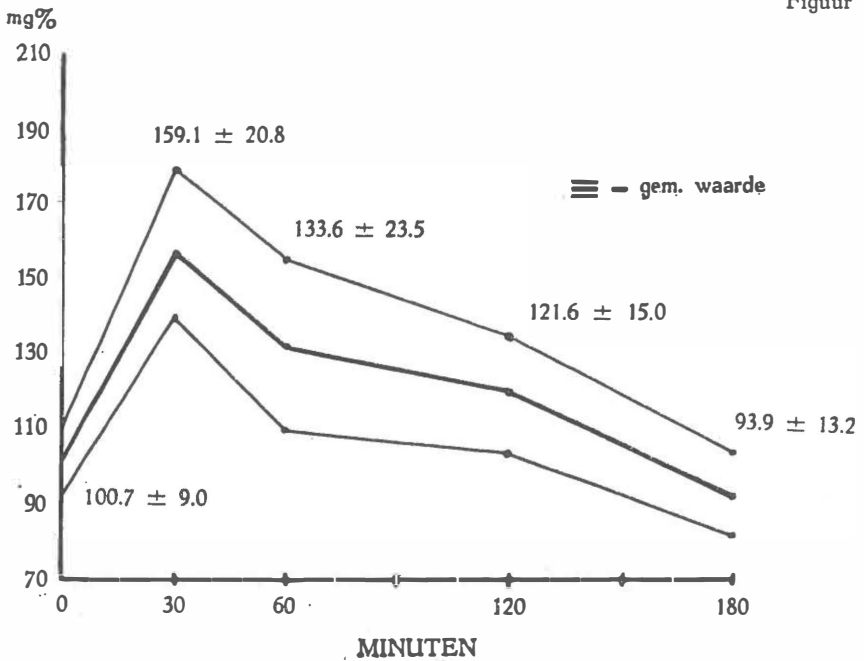
Na overleg met deskundigen en op grond van voorafgaande gegevens uit de literatuur, menen wij de curve, zoals die door Danowski wordt aangegeven, als bruikbaar en verantwoord te kunnen aanvaarden. De gemiddelde waarden worden bij voorkeur aangehouden.

Deze standaardcurve heeft het volgend verloop: (zie tabel 25 en figuur 8).

Tabel 25

tijd	n	30'	60'	120'	180'
mg%	100.7 ± 9.0	159.1 ± 20.8	133.6 ± 23.5	121.6 ± 15.0	93.6 ± 13.2

Figuur 8



Bloedsuikercurve volgens Danowski,
uitgedrukt in gemiddelde waarden.

Bepaling volgens Hagedorn en Jensen (ven. bloed).

Belasting: 100 gr. glucose in 250 cc water.

De belasting geschiedt met 100 g glucose (en smaakcorrigen) opgelost in 250 cc water. De bepalingen worden verricht volgens de methode van Hagedorn en Jensen uit veneus bloed.

3 Dagen voordat de G.T.T. gemaakt wordt, krijgen de patiënten een koolhydraatrijk dieet van 2000 cal. per dag.

DIEETSCHEMA

Per dag zijn onderstaande hoeveelheden verwerkt:

- 200 gram zoutloos grijs of bruin brood
(eventueel gedeeltelijk vervangen door zoutloze beschuit e.d.)
 - 50 gram Planta margarine of roomboter, 1 ei.
 - 25 gram zoutarme kaas (liefst 40 +).
 - 40 gram zoutloos vleesbeleg of een portie magere kwark.
 - 25 gram zoete stroop of appelstroop.
 - 150 gram hangop (= $\frac{1}{2}$ liter uitgelekte karnemelk).
 - 125 gram vers mager vlees of zoutloze vis of een extra portie magere kwark.
 - 100 gram aardappelen.
 - ± 300 gram groente (eventueel een gedeelte rauw).
 - 300 gram fruit (banaan, appel, sinaasappel).
 - 25 gram zoutloze tarwe-biscuits.
thee of koffie naar keuze.
-
- eventueel 100 cc. zoutarme melk.

Bij de bereiding van het dieet wordt geen zout toegevoegd.

Samenstelling: E. 90. V. 70. KH. 240. Cal. 2000.

Om de gevonden curven te kunnen klassificeren hebben wij, evenals Lund en Weese, de volgende onderscheidingen gemaakt:

1. Normale curve	— N	: 100.7 ± 9.0 mg %
	— Top	: 159.1 ± 20.8 mg %
NC	Na 3 uur:	93.9 ± 13.2 mg %

2. Delayed curve (vertraagde curve)

DC

de top van de curve komt op de 3e bepaling, de terugkeer verloopt traag en de nuchtere waarde wordt na 3 uur niet bereikt; de waarde na 2 uur is hoger dan 120 mg %

3. Praediabetische curve

PDC

Bij de criteria van 2. stijgt de topwaarde boven de 180 mg%

4. Diabetische curve

DiC

nuchtere waarde > 120 mg%, topwaarde > 180 mg%
laatste waarde > 120 mg%

5. Flat curve

FC

topwaarde kleiner dan $1\frac{1}{2}$ maal de nuchtere waarde.

Stolte c.s. zijn van mening, dat een gestoorde orale glucose tolerantie-test tijdens de zwangerschap niet zonder meer als een teken van praediabetes mag worden beschouwd, wanneer zich (zelfs?) na meerdere tientallen jaren een klinische diabetes manifesteert.

Zij funderen deze mening op de volgende uitspraak.

De orale glucose-tolerantietest (O.G.T.T.) verricht bij ogenschijnlijk normale zwangeren, heeft eigenschappen, die gelijken op die welke men vindt bij gevallen van bewezen diabetes:

1. De maximale bloedsuikerwaarden liggen hoger dan bij gezonde, niet-zwangere vrouwen.
2. Het niveau van de nuchtere bloedsuikerwaarde wordt niet na 2 uur na het begin van de test bereikt.

Het bereiken van het hoge niveau kan volgens genoemde onderzoekers verklaard worden, doordat dezelfde stoornis aanwezig is als bij hongertoestanden gevonden wordt. Zwangere vrouwen, bij wie de eetgewoonten dikwijls niet normaal zijn, bij wie het terugresorptievermogen van de nieren dikwijls verlaagd is en die bovendien de groeiende foetus met koolhydraten moeten verzorgen, kunnen gemakkelijk in een toestand van koolhydraat-honger geraken, welke toestand tot een vermindering van de koolhydraat-tolerantie voert.

Deze uitspraken zijn in strijd met de bevindingen van vele andere onderzoekers.

Ook wij vinden weliswaar slechts bij 10 zwangere patiënten, die geen belaste obstetrische anamnese hebben, juist lagere bloedsuikerwaarden over het gehele verloop van de test. Dezelfde bevindingen zagen wij in de 89 curven, die wij als normaal hebben uitgeboekt en waarbij de oorzaak van de fetal loss blijkbaar niet gezocht moet worden in een gestoorde koolhydraatstofwisseling.

Het lijkt niet aannemelijk, dat alle zwangere vrouwen over alle perioden van de zwangerschap in een koolhydraat-hongertoestand zouden verkeren.

Bovendien kan men deze complicatie, zo een hongertoestand mocht bestaan, gemakkelijk voorkomen door de patiënten drie dagen voor het verrichten van de orale glucosetolerantietest, een koolhydraatrijk dieet voor te schrijven. Deze voorzorgsmaatregel is algemeen aanvaard en dient zeker genomen te worden wil men gefundeerde conclusies trekken uit het verloop van een orale glucosetolerantietest.

Genoemde onderzoeker en zijn medewerkers geven de voorkeur aan een overigens zeer onfysiologische intraveneuze glucose tolerantietest.

Bij patiënten met een belaste obstetrische anamnese kunnen gestoorde curven gevonden worden. Deze curven weerspiegelen dan ook een stoornis in de suikerstofwisseling, die blijkbaar ernstige gevolgen kan hebben voor de groeiende foetus.

117 Zwangeren werden onderzocht. Uit de gegevens is niet op te maken of deze vrouwen een belaste obstetrische anamnese hebben. Het is derhalve niet zeker, dat hier een onderzoek heeft plaats gevonden bij normale zwangeren.

Het is de onderzoeker opgevallen, dat vrouwen, die kinderen met een hoog geboortegewicht in de anamnese hebben, niet altijd in staat zijn om glucose op optimale wijze te verbruiken.

Deze bevinding doet hem er toe neigen om bij deze vrouwen van een praediabetisch syndroom te spreken.

Met de orale glucosetolerantietest, na voorbereiding met drie dagen koolhydraatrijk dieet, hebben wij dezelfde conclusies kunnen trekken. Wij menen geen argumenten gevonden te hebben om de orale glucosetolerantietest te verlaten.

EIGEN ONDERZOEK

HOOFDSTUK 7

OPZET VAN HET ONDERZOEK

De richtlijnen uit de literatuur zijn voor ons aanleiding geweest om de obstetrische anamnese van de patiënten, die zich onder onze behandeling stelden, nader te bestuderen. Hierbij viel op, dat bij een relatief groot aantal patiënten de fetal loss zeer hoog was.

Het lag voor de hand om op grond van de bevindingen van sommige onderzoekers, bij deze patiënten naast de routine-methoden van de praenatale zorg, tevens een glucose-tolerantietest (G.T.T.) te verrichten. Ook werd deze belastingsproef verricht bij patiënten, bij wie de graviditeit niet goed afliep. Op deze wijze hebben wij de beschikking gekregen over een groot aantal curven en tevens over anamnestiche gegevens.

In navolging van Hoet en Wilkerson hebben wij patiënten, bij wie een of meer van de volgende afwijkingen in de verloskundige anamnese werden aangetroffen en bij wie tevens een pathologische G.T.T. werd gevonden tijdens de graviditeit, met insuline behandeld. Wij verwachtten van deze behandeling een vermindering van de fetal loss, benevens een vermindering van het geboortegewicht van het kind en eventueel een vermindering in de frequentie van het optreden van de congenitale afwijkingen.

De personen, die op grond van de uitslag van de G.T.T. wel behandeld hadden moeten worden, maar die in het onderzoek als niet-behandeld zijn opgenomen, vormen de contrôle-groep. Dat zij niet behandeld werden, vond zijn oorzaak in het feit, dat de behandeling niet plaats kon vinden, hetzij omdat de curve in het kraambed of op het eind van de zwangerschap werd gemaakt, hetzij omdat patiënte de behandeling weigerde.

De volgende afwijkingen in de anamnese zijn voor ons aanleiding geweest om een G.T.T. te verrichten.

1. abortus (habitueel) A,
2. partus immaturus (PI),

3. partus praematurus (PP),
4. partus serotinus (PS),
5. glucosurie in de graviditeit,
6. diabetes in de familie (zelden als enige aanleiding),
7. een of meer kinderen met een geboortegewicht van 4000 g (MS),
8. toenemend geboortegewicht van de kinderen,
9. ernstige congenitale afwijkingen (CA),
10. duidelijk overgewicht van de moeder,
11. onbegrepen intra-uterine vruchtdood (Dg),
12. onbegrepen overlijden van het kind post partum (D10).

Wanneer de curve in het eerste trimester normaal uitviel, werd deze in het tweede herhaald en zonodig nog eens in het derde trimester.

Pas bij het vinden van een pathologische curve werd met de behandeling begonnen. De patiënten kregen tevens een koolhydraatrijk dieet van 2000 calorieën.

In het algemeen is er naar gestreefd om de patiënten te behandelen met lang werkende insuline-preparaten, zodat slechts één injectie per dag nodig was. De dosering van de insuline geschiedde op geleide van een dagcurve, waarbij op de volgende uren van de dag bloedsuikerwaarden werden bepaald: één en twee uur na de maaltijden en tevens twee nachtwaarden, namelijk om één en vier uur 's nachts. Deze laatste waarde-bepalingen bleken noodzakelijk, omdat de postprandiale waarden verhoogd zijn bij deze patiënten, doch niet de nachtwaarden.

Uit een onderzoek bij 10 zwangeren met een onbelaste obstetrische anamnese, bij wie tevens de nachtwaarden werden bepaald, bleek, dat bij haar lage waarden werden aangetroffen. Tevens bleek uit het onderzoek, dat bij deze normale zwangeren de gemiddelde postprandiale waarde niet boven de 96 mg% uitkwam.

In tabel 26 zijn niet alleen de waarden van de dagcurven weergegeven, doch ook de uitkomsten van de corresponderende bloedsuikercurven.

Bij de behandeling met insuline is er naar gestreefd om de postprandiale waarden tussen de 120 en 140 mg% te houden.

Bij dit streven moest rekening gehouden worden met de lage nachtwaarden. In enkele gevallen bleek het nodig om op normaal werkende insuline over te gaan, of om bij de lente insuline tevens

Tabel 26

Dagcurven met corresponderende G.T.T. bij 10 normale zwangeren.

Per- sonen \ Tijd	Dagcurve								G.T.T.				
	7 u	8 u	13 u	14 u	18 u	19 u	1 u	4 u	N	30'	60'	120'	180'
1.	87	63	78	89	98	80	68	70	75	141	117	106	91
2.	113	80	61	77	82	91	62	65	75	110	87	78	54
3.	73	71	69	87	99	90	71	76	89	126	118	106	89
4.	80	80	78	77	94	103	90	96	84	139	103	103	59
5.	94	80	92	89	80	104	86	89	64	123	139	93	67
6.	75	54	78	77	84	104	74	62	64	122	101	92	84
7.	115	73	111	99	87	87	69	73	61	139	158	103	91
8.	82	68	123	76	92	73	65	75	78	143	115	104	67
9.	118	82	137	85	106	117	80	96	64	122	101	92	84
10.	129	124	127	103	118	108	92	96	80	151	145	104	87
Gem. waarde	86.6	77.5	95.4	85.9	93	95.7	75.7	79.4	73.4	131.6	114.4	98.1	77.3

gewone insuline te geven, omdat anders 's nachts hypoglycaemieën optraden.

Het percentage patiënten, dat op laatstgenoemde wijze ingesteld moest worden, was echter gering. Eveneens was een gering percentage van de patiënten niet in te stellen wegens sterke gevoeligheid voor schommelingen in de bloedsuikerwaarden. Dit waren meestal zeer nerveuze patiënten.

Wanneer de patiënte eenmaal ingesteld was, werd om de 6 weken de dagcurve herhaald. Zonodig werd de insuline-hoeveelheid verhoogd.

Alle met insuline behandelde patiënten kregen een uitvoerig advies mee naar huis hoe te handelen bij eventuele hypoglycaemische toestanden.

Wij hebben geen aanleiding gevonden om, zoals andere onderzoekers, bij deze patiënten de graviditeit vóór de 40ste week af te breken. Gevallen van hydramnion hebben wij niet gezien. Wel hebben wij ervoor gewaakt, dat de zwangerschap niet overdragen werd. Zonodig werd de baring in de 41ste week chemisch ingeleid met een syntocinoninfuus.

Uit de literatuur, die ons over de behandeling met insuline ter beschikking stond, hebben wij niet duidelijk kunnen afleiden of deze behandeling inderdaad significant genoemd kan worden wat betreft de procentuele verbetering.

In het onderhavige onderzoek is bij het nagaan van de invloed der verschillende factoren zoveel mogelijk gebruik gemaakt van de statistische methoden, om de significantie van de uitspraken te toetsen.

Wij hebben dit onderzoek aldus ingedeeld:

1. aantallen en procenten van de type-curven,
2. aantallen en procenten van de speciale rubrieken, zowel voor de behandelde als voor de niet-behandelde patiënten (controle-groep),
3. statistisch onderzoek van de gevonden uitkomsten voor de speciale criteria,
4. onderzoek naar de fetal loss in de anamnese van de behandelde patiënten en niet-behandelde patiënten,
5. statistisch onderzoek naar de fetal loss van de behandelde groep patiënten in vergelijking met de voorafgaande graviditeit van die groep. Tevens vergelijking met de daaraan voorafgaande graviditeit,

6. statistisch onderzoek naar het belang van het tijdstip van de aanvang van de behandeling,
7. conclusies.

Wat het onderzoek betreft zij het volgende opgemerkt.

Wij zijn uitgegaan van de hypothese, dat een behandeling met insuline een gunstige invloed heeft op de afloop van de zwangerschap van patiënten met een belaste obstetrische anamnese en een pathologische G.T.T.

Om deze invloed na te gaan, hebben wij de uitslag van de behandelde zwangerschappen vergeleken met die van de niet-behandelde zwangerschappen.

De factoren, welke van invloed kunnen zijn voor het veroorzaken van systematische verschillen, moeten alle in de analyse betrokken worden, anders is het mogelijk dat significante verschillen in de onderzochte kenmerken toegeschreven worden aan factoren, welke deze verschillen niet veroorzaken. De bestudering van een relevante factor vereist dus een verdeling van de gegevens naar de betrokken factor, en tevens naar alle andere factoren, die van invloed kunnen zijn.

Bij de statistische verwerking zijn wij telkens uitgegaan van de hypothese, dat het te onderzoeken kenmerk onafhankelijk is van de betrokken factor.

De methode, welke statistisch toegepast is om deze onafhankelijkheid te toetsen, is de chi-kwadraat methode. Daarmede is het toeval als verklaring voor de waargenomen verschillen, behoudens een zeer kleine kans, uitgeschakeld.

Om de onafhankelijkheid van het onderzochte kenmerk ten opzichte van een bepaalde factor te onderzoeken, worden eerst de theoretische frequenties berekend, waarbij deze onafhankelijkheid optreedt.

Vervolgens wordt met behulp van de chi-kwadraat toets nagegaan, of het verschil tussen de waargenomen frequenties en de theoretische frequenties van die aard is, dat van meer dan een toevallig verschil kan gesproken worden. Van tevoren moet de betrouwbaarheidsdrempel worden vastgesteld. In dit onderzoek is gekozen voor zeer significant $p = 0,01$ en voor significant $p = 0,05$.

Indien de verschillen tussen werkelijke en theoretische frequenties zodanig zijn, dat de kans om zo'n verschil te verkrijgen onder de hypothese van onafhankelijkheid kleiner is dan resp. 0,01 of 0,05, verworpt men de onafhankelijkheidshypothese en neemt men

aan, dat de factoren wel, resp. zeer waarschijnlijk, van invloed zijn op het onderzochte kenmerk.

In sommige gevallen waren de aantallen betrekkelijk klein, zodat een toets ternauwernood of helemaal niet mogelijk was.

De tendenties, welke blijken uit de tabellen, waarin de aantallen te klein waren, waren echter steeds in overeenstemming met de aantallen in de tabellen, waar een toets wel mogelijk was. Wij mogen aannemen, dat de gegeneraliseerde uitspraken, welke gebaseerd zijn op de statistische toetsen, niet foutief zijn.

Als relevante factoren ten aanzien van de pathologische afloop van de zwangerschap zijn in dit onderzoek *à priori* aangenomen:

1. aantal doorgemaakte graviditeiten,
2. diabetes in de familie,
3. onderverdeling in FC en RC,
4. behandeld met insuline.

Het verwijt van "the beloved care of the patient" gaat niet geheel op, daar de patiënten slechts zolang in de kliniek verbleven als voor het verantwoord instellen noodzakelijk was. Overigens genoten de behandelde patiënten dezelfde prenatale zorg als de overige patiënten.

Als te onderzoeken kenmerken werden achtereenvolgens de volgende onderscheidingen genomen:

1. pathologisch resp. niet-pathologisch (P/NP).
Wij noemen de afloop van de zwangerschap pathologisch, wanneer abortus of partus immaturus heeft plaats gevonden, het kind dood of macrosoom is.
2. zware kinderen (geboortegewicht boven 4000 g) resp. niet zware kinderen (MS/NMS),
3. dode, resp. levende kinderen (L/D).
Onder dode kinderen worden gerekend de abortus, de immature kinderen, de doodgeboren kinderen (Dg) en de kinderen, overleden binnen 10 dagen post partum (D10). Dit is de groep, die als fetal loss wordt aangeduid.
4. congenitale afwijkingen resp. geen congenitale afwijkingen (CA/GCA).

De verklaring van de gebruikte afkortingen volgt hieronder:

FC	= flat curve,	NP	= niet-pathologisch,
RC	= rest curve,	MS	= macrosoom,
DC	= delayed curve,	NMS	= niet-macrosoom,
PDC	= praediabetische curve,	L	= levend kind,
DiC	= diabetische curve,	D	= dood kind,
MI	= met insuline,	CA	= congenitale afwijkingen,
ZI	= zonder insuline,	GCA	= geen congenitale afwijkingen,
P	= pathologisch,	LG	= laatste graviditeit,
FL	= fetal loss,		
G	= graviditeit, die aan de laatste voorafgaat,		
G'	= aan de G voorafgaande graviditeit,		
G''	= aan de G voorafgaande graviditeiten,		
GT	= G + G' = alle graviditeiten, die aan de laatste voorafgaan,		
T	= alle graviditeiten in de anamnese, voorafgaande aan de laatste graviditeit, vermeerderd met de laatste graviditeit van de niet-behandelde patiënten: alle niet behandelde graviditeiten.		

$$\begin{array}{rcl}
 \text{Bijv.:} & \begin{array}{l} \text{I} \\ \text{II} \\ \text{III} \\ \text{IV} = G' \\ \text{V} = G \\ \hline \text{VI} = LG \end{array} & \left. \begin{array}{l} \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \right] G'' \left. \begin{array}{l} \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \right] GT \left. \begin{array}{l} \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \right] T
 \end{array}$$

Vanaf 1956 tot 1959 werden 573 patiënten aan een onderzoek onderworpen. Deze patiënten maakten in totaal 2001 graviditeiten door.

Naar het aantal doorgemaakte graviditeiten gerangschikt ziet men de volgende verdeling (zie tabel 27).

Wij hebben om de volgende redenen de indeling naar graviditeit verkozen boven indeling naar pariteit:

1. indien men zowel het aantal pariteiten als het aantal graviditeiten ziet als een factor, die van invloed kan zijn op het verloop van de laatste zwangerschap van onderzochte patiënten, geeft het aantal graviditeiten een meer compleet beeld van deze invloed dan het aantal pariteiten.
2. de fetal loss kan door deze indeling berekend worden.

Tabel 27

Aantal onderzochte patiënten in de onderscheiden graviditeiten.

Graviditeiten	Aantal
I	124
II	121
III	113
IV	58
V	58
VI en meer	99

De VIe graviditeit vormt een groep met de graviditeiten VII en meer; de aantallen zouden anders in deze groep te klein geweest zijn.

HOOFDSTUK 8

NORMALE EN VLAKKE CURVE

Bij 86 patiënten, dit is 15 % van de onderzochte patiënten, werd een normale curve gevonden, ofschoon een pathologische curve verwacht had kunnen worden.

De gemiddelde waarden van deze curven treft men in de volgende tabel aan.

Tabel 28

Gemiddelde bloedsuikerwaarden in mg%
volgens H a g e d o r n en J e n s e n, veneus bloed.

tijd	n	30'	60'	120'	180'
mg%	86	148	127	103	82

Deze gemiddelde waarden wijken niet veel af van die, welke wij vonden bij zwangeren met een onbelaste obstetrische anamnese.

Deze patiënten werden verder niet in het onderzoek betrokken.

DE VLAKKE CURVE

Bij 104 patiënten, dit is 18,2 % van de onderzochte patiënten, werd een vlakke bloedsuikercurve gevonden.

Zij maakten 349 zwangerschappen door.

De vlakke curve heeft een plaats in het onderzoek gekregen, doordat wij de gevonden curven naar het type hebben ingedeeld. Sommige onderzoekers menen verband te mogen leggen tussen een vlakke bloedsuikercurve en een hypothyreoïdie. De correlatie tussen dit type curve en een hypothyreoïdie staat echter in het geheel niet vast, zodat behandeling met thyranon niet verantwoord leek. Wij hebben slechts van deze patiënten de fetal loss in de laatste graviditeit en in de anamnese berekend. Ook hebben wij enkele pathologische kenmerken nader uitgewerkt.

In tabel 29 vindt men de fetal loss aangegeven van 104 graviditeiten waarbij een vlakke G.T.T. werd gevonden.

Tabel 29

FC		
	Grav.	FL
Aantal	104	28
%	100	26,9 %

In tabel 30 zijn enkele pathologische kenmerken, die in de laatste graviditeit van deze patiënten voorkwamen, nader geanalyseerd.

Tabel 30

Pathologische kenmerken	ABS	%
CA	1	1,0
MS	19	18,0
A	14	13,4
PI	7	6,7
Dg	2	1,9
D10	5	4,8
PP	8	7,7
FL	28	26,9
TOT. GRAV.	104	100

In de anamnese van deze 104 patiënten kwamen 349 graviditeiten voor. Ook in deze graviditeiten zijn wij de pathologische kenmerken nagegaan (zie tabel 31).

Tabel 31

Pathologische kenmerken in de anamnese van de patiënten met een FC, in aantallen en procenten.

	CA	MS	PP	A	PI	Dg	D10	FL	GRAV.
Aantal	6	64	25	66	13	19	9	107	349
%	1,7	18,8	7,2	18,9	3,7	5,4	2,6	30,6	100

In de laatste 4 kolommen, 5, 6, 7 en 8 vindt men de fetal loss aangegeven. Deze bedraagt hier 30,6 %. In de laatste graviditeit bedraagt de fetal loss 26,9 %.

Ruim een kwart van de graviditeiten bij patiënten met een vlakke bloedsuikercurve eindigt zonder levend kind.

De ernst van deze bevindingen wetigt een onderzoek naar de oorzaak van de pathologische afloop van de zwangerschap bij deze patiënten.

Uitbreiding van de routine-onderzoekingen in de praenatale zorg zal daartoe onvermijdelijk zijn.

HOOFDSTUK 9

DE RESTCURVE

Gemakshalve hebben wij de patiënten, die ofwel een vertraagde curve (DC) vertoonden, of een praediabetische curve (PDC), of een diabetische curve (DiC) onder de groep „Restcurven” (RC) ondergebracht.

De bestudering van de gevolgen van bovengenoemde pathologische G.T.T.'s is het voornaamste deel van het onderzoek geweest.

De patiënten, die na belasting met 100 g glucose een diabetisch verlopende curve hadden, waren geen van allen bekende diabeticae. Dit type curve is bij toeval tijdens de graviditeit gevonden. Geen van haar vertoonde een diabetische curve post partum. Ze zijn derhalve als transitoire diabeticae geklassificeerd.

De bovengenoemde volgorde van de type curven is met opzet gekozen. Immers een vertraagde curve verschilt met name in één opzicht van de normale curve, de praediabetische met name in twee, en de diabetische met name in drie opzichten. Wij meenden eveneens in deze volgorde een sterk stijgend percentage pathologie te mogen verwachten.

Zoals later zal blijken is deze verwachting door het onderzoek niet bevestigd geworden. Dit houdt in, dat reeds een ogenschijnlijk geringe stoornis in de koolhydraat-tolerantie gepaard kan gaan met alle vormen van obstetrische pathologie.

In totaal werden 383 patiënten met een RC onderzocht, dit is 66,8 % van het aantal patiënten. Zij maakten 1364 graviditeiten door.

In tabel 32 vinden wij het aantal graviditeiten van de behandelde en de niet-behandelde patiënten (contrôle-groep) weergegeven. Tevens is hierbij voor elke curve het percentage berekend.

Bij het onderzoek en de berekening van de fetal loss zijn de behandelde en de niet-behandelde patiënten met elkaar vergeleken, waarbij is aangenomen, dat zij slechts in één factor van elkaar ver-

Tabel 32

Verdeling van de met insuline behandelde en niet-behandelde patiënten over de verschillende curven.

Type curve \ MI resp. ZI	behandelden		niet-behandelnden		Totaal	
	ABS.	%	ABS.	%	ABS.	%
DC	59	58,4	248	87,9	307	80,2
PDC	29	28,7	27	9,6	56	14,6
DiC	13	12,9	7	2,5	20	5,2
RC = totaal	101	100,0	282	100,0	383	100,0

schillen, nl. of ze wel of niet met insuline behandeld zijn. Er wordt verondersteld, dat ze alle andere relevante factoren met elkaar gemeen hebben.

In tabel 33 is naast elkaar geplaatst de fetal loss in de behandelde groep patiënten en die in de niet-behandelde groep patiënten.

Tabel 33

	FL	GRAV.	FL in % van GRAV.
MI	10	101	9,9 %
ZI	93	282	32,9 %

Uit bovenstaande cijfers blijkt, dat er een zeer belangrijke daling van de fetal loss heeft plaats gevonden in de behandelde patiëntengroep.

Resumé van de ziektegeschiedenis van de 10 overleden kinderen.

Alle patiënten kregen een koolhydraatrijk dieet van 2000 calorieën.

1. toc 8342

Gravida: 3, leeftijd 35 jaar, geen diabetes in de familie-anamnese.

1955 — abortus

1956 — partus immaturus

Opname wegens abortus imminens. G.T.T. leverde het volgend resultaat op: 73 — 146 — 178 — 121 — 118 mg %. (DC)

In aansluiting hierop wordt patiënte ingesteld met 24E protamine-zink-insuline en 16E gewone insuline.

Ondanks diverse maatregelen trad weer een abortus op.

2. toc 8883

Gravida: 2, leeftijd 32 jaar, geen diabetes in de familie-anamnese.

1958 — abortus.

Opname begin eerste trimester van de graviditeit voor instellen met insuline, nadat de volgende G.T.T. is gevonden:

98 — 126 — 167 — 148 — 132 mg %. (DC)

Twee weken daarna trad weer een abortus op.

3. toc 32389

Gravida: 14, leeftijd 38 jaar, geen diabetes in de familie-anamnese.

1944

1945 } viermaal à terme, spontane partus, kinderen leven, geboortegewicht tussen 2500 en 3250 gr.
1947 }
1951 }

1952 tot 1956 — 9 maal abortus!

1957 — spontane partus serotinus, kind leeft, geboortegewicht 3160 g.

In het eerste trimester van de graviditeit wordt een G.T.T. gemaakt, welke als volgt verloopt:

82 — 168 — 137 — 129 — 126 mg %. (DC)

Patiënte wordt ingesteld met insuline. Aanvankelijk leek de graviditeit zich rustig te ontwikkelen, doch in de 14e week trad een fluxus op en moest tot curettage overgegaan worden.

4. toc 33182

Gravida: 4, leeftijd 25 jaar, geen diabetes in de familie-anamnese.

Driemaal partus immaturus in de anamnese.

L.M. 27-5-1959, G.T.T. op 30/5: 71 — 125 — 174 — 111 — 92 mg %.

Herhaling in de 12e week van de graviditeit:

94 — 159 — 159 — 112 — 82 mg %.

Herhaling in de 16e week van de graviditeit:

95 — 177 — 135 — 144 — 120 mg %. (DC)

Patiënte wordt ingesteld met 24E insuline ultralente.

Opname in de 18e week van de graviditeit wegens partus immaturus imminens. Ondanks uitgebreide therapie bevalt patiënte weer van een immature vrucht.

5. toc 33145

Gravida: 3, leeftijd 35 jaar, geen diabetes in de familie-anamnese.

In de anamnese tweemaal een abortus.

Opname in de 16e week van de graviditeit wegens abortus imminens bij

uterus myomatosus. G.T.T. verricht met de volgende uitkomsten:
90 — 157 — 139 — 137 — 134 mg %. (DC)

Patiënte wordt ingesteld met 24E insuline ultralente novo.

In de 24e week van de graviditeit bevalt patiënte spontaan van een im-mature vrucht.

6. *toc 31297*

Gravida: 6, leeftijd 32 jaar, geen diabetes in de familie-anamnese.

1951 — abortus

1952 — partus immaturus

1952 — abortus

1954 — partus praematurus, kind leeft, geboortegewicht 2200 g.

1956 — partus praematurus, gemelli, beide kinderen leven, geboortegewicht 1300 en 1700 g.

Patiënte wordt in de 32e week van de graviditeit opgenomen i.v.m. toxicose en prae-existent vaatlijden. Tijdens deze opname wordt een G.T.T. verricht, na 3 dagen koolhydraatrijk, zoutloos dieet. De curve heeft het volgende verloop: 76 — 96 — 160 — 129 — 120 mg %. (DC)

Patiënte wordt ingesteld met protamine-zink-insuline.

Heropname in de 36e week van de graviditeit: solutio placentae.

Spontane partus volgde van een gemacereerd kind.

7. *toc 31192*

Gravida: 1, leeftijd 30 jaar, geen diabetes in de familie-anamnese.

Opname in de 33e week van de graviditeit wegens thrombose van het linkerbeen. I.v.m. een glucosurie wordt een G.T.T. verricht, welke als volgt verloopt: 68 — 155 — 169 — 125 — 122 mg %. (DC)

Patiënte wordt ingesteld met insuline, opklimmend tot 20E per dag.

Bij heropname blijken de kinderlijke harttonen negatief te zijn. De partus wordt ingeleid en patiënte bevalt van een gemacereerde foetus. Aan het kind werden geen afwijkingen gevonden.

8. *toc 31783*

Gravida: 7, leeftijd 30 jaar, vader van patiënte heeft diabetes.

Viermaal spontane partus à terme, geboortegewichten tussen 3250 en 3750 g.

1955 — abortus.

1957 — partus praematurus, het kind leeft, geboortegewicht 2740 g.

In de 24e week van de graviditeit wordt patiënte opgenomen wegens prae-eclampsie. Een G.T.T. geeft het volgend resultaat:

94 — 169 — 182 — 140 — 135 mg %. (PDC)

Tevens wordt er een glucosurie gevonden. Patiënte wordt ingesteld met insuline, doch komt in de 32e week van de graviditeit spontaan in partu en bevalt van een gemacereerde vrucht.

9. *toc 32449*

Gravida: 3, leeftijd 31 jaar, geen diabetes in de familie-anamnese.

1957 }
1958 } partus immaturus.

Opname wegens abortus imminens. De G.T.T. verloopt als volgt:

92 — 146 — 187 — 177 — 168 mg %. (PDC)

Patiënte wordt ingesteld met 30E insuline ultralente.

In de 24e week van de graviditeit heropname wegens partus immaturus imminens; partus niet meer te stuiten.

10. *toc 32778*

Gravida: 5, leeftijd 41 jaar, geen diabetes in de familie-anamnese.

Viermaal spontane partus à terme, geboortegewicht tussen 3000 en 4600 g.

Opname wegens partus immaturus imminens, een G.T.T. verloopt aldus: 98 ~ 169 ~ 222 ~ 197 ~ 134 mg %. (PDC)

Op grond hiervan wordt patiënte ingesteld met 26E ultralente insuline. Ondanks therapie, bevalt patiënte spontaan bij een graviditeitsduur van 24 weken.

In de volgende tabellen is de fetal loss nader geanalyseerd, terwijl tevens enkele andere kenmerken zijn toegevoegd.

Tabel 34

Totale pathologie in de laatste graviditeit, met insuline behandeld.

Ken- merken \ Type curve	DC		PDC		DiC		Totaal = RC	
	ABS.	%	ABS.	%	ABS.	%	ABS.	%
CA	2	3,4	0	0,0	0	0,0	2	2,0
MS	5	8,5	3	10,3	3	23,1	11	10,9
A	3	5,1	0	0,0	0	0,0	3	3,0
PI	2	3,4	2	6,9	0	0,0	4	4,0
Dg	2	3,4	1	3,4	0	0,0	3	3,0
D10	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
PP	7	11,9	7	24,1	1	7,7	15	14,9
FL	7	11,9	3	10,3	0	0,0	10	9,9
Totaal grav.	59	100,0	29	100,0	13	100,0	101	100,0

Tabel 35

Totale pathologie in de laatste graviliteit, niet-behandeld.

Ken- merken \ Type curve	DC		PDC		DiC		Totaal = RC	
	ABS.	%	ABS.	%	ABS.	%	ABS.	%
CA	17	6,8	1	3,0	1	14,0	19	6,7
MS	57	23,0	12	44,0	2	28,0	71	25,2
A	26	10,4	3	11,0	1	14,0	30	10,6
PI	12	4,8	1	3,0	0	0,0	13	4,6
Dg	23	9,2	3	11,0	1	14,0	27	9,5
D10	20	8,0	2	7,4	1	14,0	23	8,1
PP	49	19,0	4	14,8	3	42,0	56	19,9
FL	81	32,6	9	33,3	3	42,8	93	32,9
Totaal grav.	248	100,0	27	100,0	7	100,0	282	100,0

Uit deze gegevens blijkt, dat de behandeling op alle onderdelen van de fetal loss van invloed is geweest. Voorts blijkt, dat het percentage macrosome kinderen van 25,2 % wordt teruggebracht op 10,9 %.

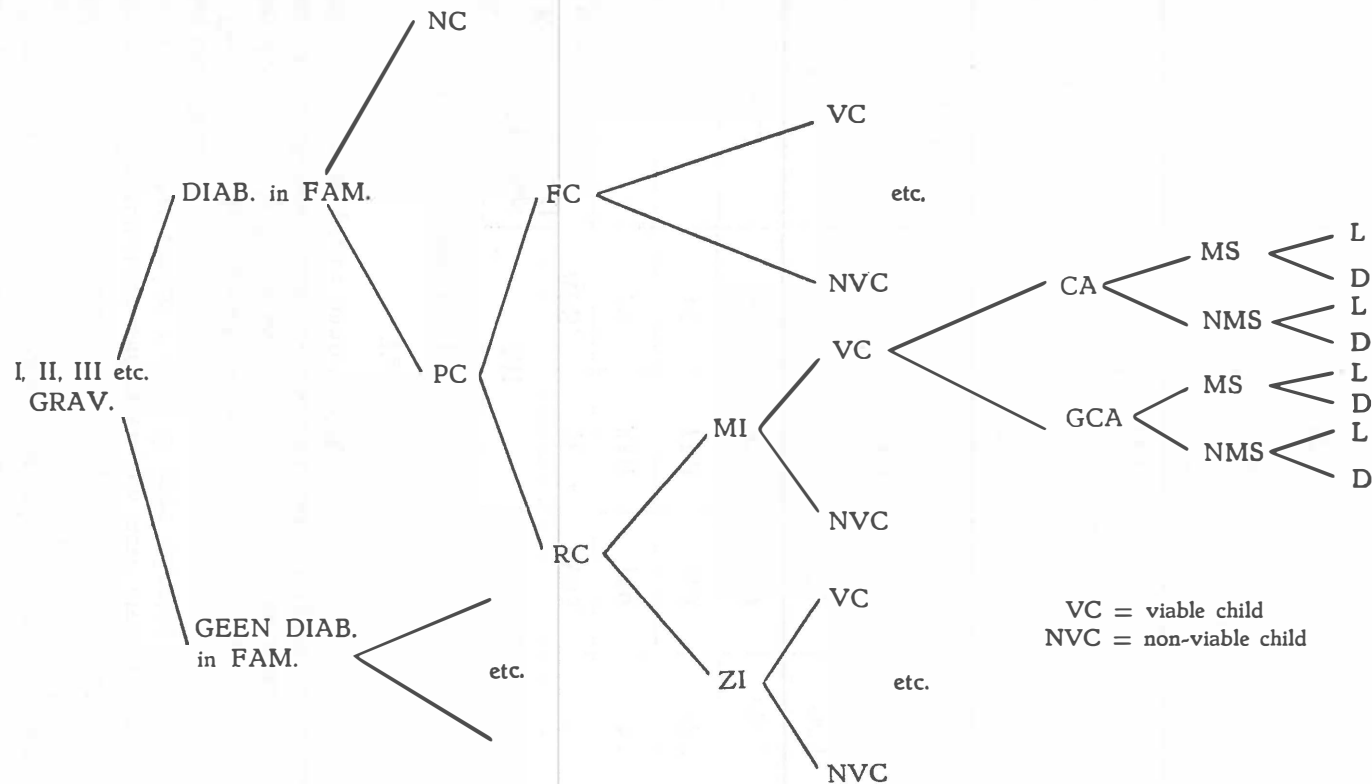
De aantallen bij de groep congenitale afwijkingen zijn vooral in de behandelde groep patiënten zo klein, dat het niet verantwoord is definitieve conclusies te trekken.

Nu deze resultaten bekend zijn, waaruit blijkt, dat de percentages zowel van de onderdelen van de fetal loss als voor de totale fetal loss aanzienlijk lager zijn bij de behandelde patiënten, kan men zich terecht afvragen of deze verbetering ook statistisch significant is.

De hypothese is immers, dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen de vermindering van de fetal loss en de behandeling met insuline bij patiënten met een pathologische bloedsuikercurve tijdens de zwangerschap.

Om een onderzoek hiernaar mogelijk te maken, hebben wij de gegevens van onderzochte patiënten als volgt geordend:

Figur 9



Een dergelijke ordening werd voor de onderscheiden graviditeiten opgesteld en voor ieder kenmerk werden de aantallen bepaald.

Men zou zich kunnen afvragen of de ordening van de patiënten naar het aantal doorgemaakte graviditeiten resp. naar al of niet diabetes in de familie-anamnese, van invloed is op de onderzochte kenmerken. Het statistisch onderzoek kon deze invloed niet aantonen, zodat in het verdere onderzoek geen rekening is gehouden met deze factoren.

Doordat men de onderscheidingen naar graviditeiten en al of niet diabetes in de familie laat vervallen, worden de aantallen per per cel voor de resterende uitsplitsingen groter, hetgeen vanuit statistisch standpunt gezien aantrekkelijk is.

Tabel 36

Grondmateriaal van patiënten met een RC curve.

Ken- merken \ MI resp. ZI	MI		ZI	
	ABS.	%	ABS.	%
NP	73	83,0	119	42,7
P	15	17,0	160	57,3
Totaal	88	100,0	279	100,0
MS	5	6,0	71	30,1
NMS	79	94,0	165	69,9
Totaal	84	100,0	236	100,0
L	91	90,1	189	67,0
D	10	9,9	93	33,0
Totaal	101	100,0	282	100,0
CA	2	2,2	19	8,1
GCA	88	97,8	217	91,9
Totaal	90	100,0	236	100,0

In tabel 36 is het grondmateriaal weergegeven in absolute aantallen en percentages, waarbij rekening is gehouden met bovengenoemde samenvoeging.

Allereerst is nagegaan of insuline-behandeling bij patiënten met een RC curve op significante wijze van invloed is op de afloop van de zwangerschap.

Vergeleken is de behandelde groep patiënten met de niet-behandelde groep.

Tabel 37

chi-kwadraat waarden behorende bij de toetsen over het verschil tussen de kenmerken RC — MI en RC — ZI

Ken- merken \ Toetsen	RC — MI versus RC — ZI
P/NP	43,6 (SS)
MS/NMS	20,1 (SS)
L/D	19,8 (SS)
CA/GCA	4,1 (S)

In bovenstaande tabel ziet men, dat zowel voor de kenmerken: „pathologisch, niet-pathologisch” als ook voor „levend-dood” en „macrosoom-niet macrosoom” de behandeling een zeer significante invloed heeft.

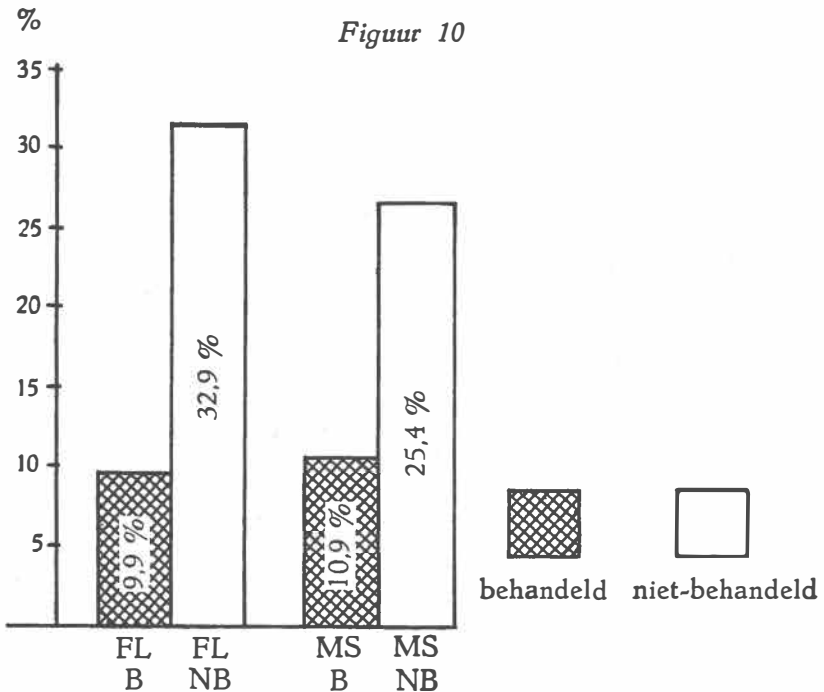
Mits geen andere relevante factoren, die in het onderzoek niet betrokken zijn, van invloed zijn, kan dus gesteld worden, dat insuline-behandeling op geleide van de dagcurve een gunstig effect heeft op de afloop van de zwangerschap bij een groep patiënten, die een belaste obstetrische anamnese hebben.

Zoals reeds eerder werd aangegeven, is het niet waarschijnlijk dat andere relevante factoren hier een rol bij spelen. Uiteraard is aan een bijzondere zorg tijdens de zwangerschap van deze vrouwen niet te ontkomen.

Hoewel voor de beoordeling van de kenmerken „congenitale afwijking-geen congenitale afwijking” de aantallen klein waren, hebben wij ook hier de chi-kwadraat toets toegepast, om aldus een globale indruk te verkrijgen. Zoals uit tabel 37 blijkt, is ook hier een significant verschil aan te tonen. Wij zijn overigens niet in de gelegenheid geweest om zéér vroeg in de graviditeit met de behandeling te beginnen, wat noodzakelijk is om met recht te kunnen verwachten, dat deze behandeling van invloed is. Men beoogt hierbij immers in het vroege stadium van de ontwikkeling van de foetus de uitwendige omstandigheden gunstig te beïnvloeden.

Uit de voorafgaande toetsen mag men derhalve concluderen, dat de behandeling met insuline bij vrouwen met een RC een significante invloed uitoefent op de afloop van de behandelde zwangerschap.

Ook wij vinden, evenals Wilkerson, een invloed op de macrosomie van het kind.



Casuïstische mededelingen.

Alle patiënten kregen een koolhydraatrijk dieet van 2000 calorieën.

1. *Patiënte toc 33064*

Gravida: 7; leeftijd 46 jaar; geen diabetes in familie-anamnese.

1947 } spontane partus à terme, kinderen leven, geboortegewicht 4000 gr.
1948 }

1950 — spontane partus à terme, kind op 5 j. leeftijd overleden aan congenitale nierafwijking, geboortegewicht 4300 gr.

1951 — spontane partus à terme, kind leeft, geboortegewicht 4200 gr.

1953 — spontane partus à terme, gemelli, kinderen leven, geboortegewichten 3000 gr.

1955 — missed abortion.

In het eerste trimester van de graviditeit wordt een G.T.T. gedaan, welke als volgt verloopt:

113 — 151 — 165 — 170 — 130 mg %. (DC)

Zij wordt ingesteld met 20E insuline novo ultra lente.

De zwangerschap evolueert normaal. Door middel van een dagcurve wordt op geregelde tijden gecontroleerd of de hoeveelheid insuline toereikend is. De partus wordt à terme ingeleid met een syntocinoninfuus en patiënte bevalt spontaan van een gezonde dochter van 3400 gr.

2. *Patiënte toc 32881*

Gravida: 8, leeftijd 41 jaar; diabetes in de familie-anamnese, zowel bij man als vrouw.

1946 — spontane partus à terme; kind leeft; geboortegewicht 4000 g.

1948 } spontane partus à terme; kinderen leven; geboortegewicht tussen
1949 } 3000 en 3600 g.
1952 }

1955 — spontane partus serotinus; kind leeft; geboortegewicht 4250 g.

1957 — 2 maal abortus.

In het eerste trimester van de graviditeit vinden wij een toxicose; gewicht 81 kg; geen glucosurie en een G.T.T., die als volgt verloopt:

129 — 223 — 168 — 171 — 192 mg %. (DiC)

Patiënte wordt ingesteld met 36E gewone insuline in 3 doses en de toxicose wordt behandeld.

De partus wordt à terme ingeleid met een syntocinoninfuus en er volgt een spontane geboorte van een gezonde zoon van 3470 g.

3. *Patiënte toc 31368*

Gravida: 12; leeftijd 44 jaar; geen diabetes in de familie-anamnese.

1938 — spontane partus à terme; kind leeft; geboortegewicht 4600 g.

1939 t/m 1952 — spontane partus à terme; kinderen leven; geboortegewicht om de 4000 g.

1954 — spontane partus à terme; kind leeft; geboortegewicht 5000 g; ernstige toxicose durante graviditate.

1955 — spontane partus serotinus; kind leeft; geboortegewicht 4200 g.

Patiënte wordt in het eerste trimester van de graviditeit opgenomen met een toxicose en een gewicht van 102,5 kg en een glucosurie.

De G.T.T. geeft de volgende resultaten:

133 — 223 — 292 — 224 — 131 mg %. (DiC)

Patiënte wordt ingesteld met 44E gewone insuline in 3 doses.

Na een streng op toxicose en suikerstofwisseling gecontroleerde zwangerschap, komt patiënte spontaan à terme in partu en bevalt van een gezond kind van 3630 g.

4. *Patiënte toc 32324*

Gravida: 5; leeftijd 29 jaar; geen diabetes in de familie-anamnese.

1951 — abortus.

1954 — spontane partus à terme; kind doodgeboren; oorzaak onbekend; geboortegewicht 3500 g.

1956 — spontane partus à terme; kind leeft; geboortegewicht 4000 g.

1957 — partus immaturus; kind gemacereerd; oorzaak onbekend.

Bij het eerste bezoek aan de polikliniek bedraagt de duur van de graviditeit 14 weken; geen glucosurie; de G.T.T. verloopt als volgt:

142 — 181 — 167 — 137 — 161 mg %. (DiC)

Patiënte wordt onder controle van een dagcurve ingesteld met 36E insuline ultralente novo.

De partus wordt à terme ingeleid met een syntocinoninfuus. Er wordt per forcipale extractie (obstetrische indicatie) een gezonde zoon geboren met een gewicht van 3720 g.

5. *Patiënte toc 32506*

Gravida: 5; leeftijd 24 jaar; geen diabetes in de familie-anamnese.

1955 — spontane partus à terme; kind 9 uur post partum overleden, oorzaak onbekend; geboortegewicht 5500 g.

1956 — partus immaturus.

1956 — abortus.

1958 — abortus.

Bij het eerste bezoek aan de polikliniek is de graviditeitsduur 10 weken; geen glucosurie; de G.T.T. verloopt als volgt:

96 — 172 — 194 — 193 — 132 mg %. (PDC)

Onder controle van een dagcurve wordt patiënte ingesteld met 40E insuline protamine-zink.

De graviditeit evolueert normaal; de benodigde hoeveelheid insuline wordt regelmatig gecontroleerd door een dagcurve.

De partus wordt à terme ingeleid met een pitocine-infuus en patiënte bevalt spontaan van een gezonde zoon van 2500 g.

6. *Patiënte toc 30482*

Gravida: 3; leeftijd 30 jaar; geen diabetes in de familie-anamnese.

1954 — abortus.

1955 — forcipale extractie à terme; kind leeft; geboortegewicht 4500 g.

Eerste trimester van de graviditeit geen glucosurie; de G.T.T. verloopt als volgt:

89 — 129 — 125 — 120 — 110 mg %.

Tweede trimester van de graviditeit: glucosurie; de G.T.T. is:

78 — 146 — 184 — 197 — 165 mg %. (PDC)

Patiënte wordt ingesteld met 12E insuline protamine-zink.

Derde trimester opname wegens prae-eclampsie.

Behandeling dienovereenkomstig met handhaving van insuline-therapie.

Spontane partus à terme met als resultaat een gezond kind met een geboortegewicht van 3450 g.

7. *Patiënte toc 32492*

Gravida: 3; leeftijd 37 jaar; vader van patiënte heeft diabetes.

1956 — forcipale extractie à terme; kind leeft; geboortegewicht 4030 g.

1958 — spontane partus à terme; kind leeft; geboortegewicht 4720 g.

Het gewicht van patiënte bedraagt in het eerste trimester van de graviditeit 98,6 kg. De G.T.T. verloopt aldus:

98 — 158 — 205 — 160 — 153 mg %. (PDC)

Onder contrôle van een dagcurve wordt patiënte ingesteld met 40E insuline ultralente novo 's morgens en 16E gewone insuline 's avonds.

Dank zij een straffe regulering is het gewicht van patiënte gedurende de gehele graviditeit slechts met 2 kg toegenomen.

De partus wordt à terme ingeleid met een pitocine-infuus en patiënte bevalt spontaan van een gezonde dochter van 3900 g.

8. *Patiënte toc 32560*

Gravida: 7; leeftijd 32 jaar; geen diabetes in de familie-anamnese.

1948 } spontane partus à terme; kinderen leven; geboortegewicht om
1950 } de 2500 g.

1951 — abortus.

1952 — spontane partus à terme; kind leeft; geboortegewicht 4000 g.

1953 en 1956 — abortus.

Graviditeitsduur bij eerste contrôle 14 weken. De G.T.T. verloopt als volgt: 102 — 137 — 199 — 155 — 129 mg %. (PDC)

Geen glucosurie.

Onder contrôle van een dagcurve wordt patiënte ingesteld met 36E insuline novo ultralente en 8E gewone insuline 's morgens en 12E gewone insuline 's avonds.

Zij komt spontaan à terme in partu en bevalt per forcipale extractie (obstetrische indicatie) van een gezonde zoon van 3020 g.

9. *Patiënte toc 32678*

Gravida: 5; leeftijd 22 jaar; geen diabetes in de familie-anamnese.

1955 — spontane partus à terme; kind leeft; geboortegewicht 4000 g.

1956 — missed labour.

1956 — abortus.

1957 — spontane partus à terme; kind een half uur post partum overleden, oorzaak onbekend; geboortegewicht 4800 g.

Bij het eerste bezoek aan de polikliniek is de graviditeitsduur 26 weken; gewicht 87,5 kg; geen glucosurie.

De G.T.T. verloopt aldus: 101 — 145 — 125 — 124 — 106 mg %.

Herhaling na 3 weken: 84 — 131 — 120 — 143 — 119 mg %. (DC)

Onder contrôle van een dagcurve wordt patiënte ingesteld met 36E novo ultralente.

De partus wordt à terme ingeleid met een pitocine-infuus en patiënte bevalt spontaan van een gezonde dochter van 3730 g.

10. *Patiënte toc 33119*

Gravida: 4; leeftijd 25 jaar; geen diabetes in de familie-anamnese.

1956 }
1957 } abortus.
1958 }

In het eerste trimester van de graviditeit wordt een G.T.T. gemaakt, welke als volgt verloopt: 99 — 141 — 172 — 145 — 125 mg %. (DC)
Geen glucosurie.

Patiënte wordt ingesteld met 20E insuline novo ultralente.

De partus wordt à terme ingeleid en patiënte bevalt spontaan van een gezonde zoon van 2750 g.

11. *Patiënte toc 33285*

Gravida: 5; leeftijd 41 jaar; broer van patiënte overleden aan diabetes.

1944 — spontane partus à terme; kind na 3 maanden overleden aan darmstoornis; geboortegewicht 4000 g.

1945 — spontane partus à terme; kind leeft; geboortegewicht 5500 g.

1956 — partus immaturus.

1958 — abortus.

In het eerste trimester van de graviditeit wordt een G.T.T. gemaakt, die als volgt verloopt: 104 — 123 — 171 — 181 — 139 mg %. (PDC)

Patiënte wordt ingesteld met 24E insuline ultralente.

In het derde trimester van de graviditeit blijkt, door contrôle met een dagcurve, dat de hoeveelheid insuline verhoogd moet worden.

Patiënte krijgt dan 32 — 28 — 28E normale insuline.

De zwangerschap evolueert normaal; de partus wordt à terme ingeleid met een syntocinoninfuus en patiënte bevalt spontaan van een gezonde dochter van 3030 g.

12. *Patiënte toc 33390*

Gravida: 4; leeftijd 32 jaar; geen diabetes in de familie-anamnese.

1956 — abortus.

1957 — partus immaturus.

1958 — partus praematurus; kind leeft; geboortegewicht 1580 g.

In het eerste trimester van de graviditeit wordt een G.T.T. gemaakt, welke als volgt verloopt: 112 — 147 — 157 — 150 — 143 mg %. (DC)

Patiënte wordt ingesteld met 20 — 12 — 12E normale insuline.

Op geregelde tijden wordt een dagcurve gemaakt ter contrôle van de benodigde hoeveelheid insuline. In het derde trimester blijkt zij 28 — 20 — 28E normale insuline nodig te hebben.

Patiënte komt spontaan à terme in partu en bevalt van een gezonde zoon van 3190 g.

HOOFDSTUK 10

FETAL LOSS IN DE ANAMNESE

Om een indruk te krijgen van de fetal loss in de obstetrische anamnese van deze vrouwen, leek het ons dienstig deze nader te analyseren.

Ook bij deze analyse is geen rekening gehouden met de rangorde van de graviditeit, noch met de mogelijkheid of er in de familie-anamnese diabetes voorkomt.

Wij hebben voor de verschillende kenmerken de aantallen nagegaan in de anamnese van alle onderzochte patiënten en tevens hebben wij de percentages berekend op het totaal aantal zwangerschappen in de groepen DC + PDC. Ook werden de aantallen en percentages berekend voor de groepen DC, PDC en DiC (RC). (zie tabel 38).

Uit deze tabel valt op te maken, dat voor de patiënten met een RC de fetal loss globaal 30 % bedraagt. Bijna een derde van de graviditeiten eindigt dus zonder levend kind.

Bijna 19 % van de graviditeiten eindigt als abortus en ruim 23 % van de kinderen weegt meer dan 4000 g.

Nu men de percentages van de fetal loss in de anamnese kent, zou men zich kunnen afvragen of er een vermindering van de fetal loss optreedt bij het toenemen van het aantal graviditeiten. Om dit na te gaan, hebben wij de fetal loss berekend in de volgende gevallen:

1. fetal loss in de graviditeit, die aan de behandelde voorafgaat,
2. fetal loss in de graviditeit, die aan de voorlaatste graviditeit voorafgaat,
3. fetal loss in de graviditeiten, die aan de voorlaatste voorafgaan,
4. fetal loss in het totaal aantal zwangerschappen, die aan de behandelde voorafgaan.

Wij hebben de fetal loss bij de behandelde en niet-behandelde patiënten afzonderlijk onderzocht.

Tabel 38

Totale obstetrische pathologie in de anamnese van alle onderzochte patiënten met RC.

Type curve Ken- merken	DC	PDC	DiC	DC + PDC		DC + PDC + DiC	
				abs.	%	abs.	%
CA	31	3	1	34	2,9	35	2,8
MS	203	72	18	275	23,3	293	23,2
PP	116	19	5	135	11,1	140	11,1
A	178	33	13	211	17,8	224	17,7
PI	43	7	3	50	4,2	53	4,2
Dg	58	9	3	67	5,5	70	5,5
D10	36	8	2	44	3,6	46	3,6
FL	315	57	21	372	31,5	393	31,1
Tot. grav.	985	195	83	1180	100,0	1263	100,0

De fetal loss in de groepen graviditeiten, welke boven omschreven zijn, hebben wij aldus gekenmerkt:

G - loss = fetal loss in de voorlaatste graviditeit,

G' - loss = fetal loss in de voor-voorlaatste graviditeit,

G'' - loss = fetal loss in alle graviditeiten, welke aan de voorlaatste voorafgaan,

GT - loss = fetal loss van G en G'' samen,

T - loss = GT loss vermeerderd met de fetal loss in de laatste onbehandelde graviditeit.

Uit tabel 39 blijkt dat in de RC-groep de fetal loss in de voorafgaande graviditeiten van de behandelde patiënten hoger is dan in de niet-behandelde groep.

Deze bevinding deed ons in het begin van het onderzoek reeds

Tabel 39

FL in de voorafgaande gespecificeerde graviditeiten bij patiënten met RC.

Anam- nese \ The- rapie	MI			ZI			Totaal		
	GRAV.	FL.	FL. in % v. grav.	GRAV.	FL.	FL. in % v. grav.	GRAV.	FL.	FL. in % v. grav.
G	89	47	52,8	214	76	35,5	303	123	40,6
G'	69	41	59,4	149	46	30,9	218	87	39,9
G''	212	72	33,9	466	105	22,5	678	177	26,1
GT	301	119	39,3	680	181	26,6	981	300	30,6
T	—	—	—	—	—	—	1263	393	31,1
L grav.	—	—	—	282	93	32,9	—	—	—

opmerken, dat de behandelde groep patiënten een in ongunstige zin geselecteerde groep is.

De significantie van de behandeling krijgt hierdoor nog meer waarde dan uit de toetsen blijkt.

Voorts hebben wij nagegaan of er een verslechtering ontstaat in de G graviditeit ten opzichte van de G' graviditeit wat het kenmerk „levend-dood” (fetal loss) betreft.

Tevens hebben wij de fetal loss in de G graviditeit getoetst aan de fetal loss in de G'' graviditeiten.

Wij hebben de graviditeiten in dit onderzoek afzonderlijk getoetst, omdat de progressie van de stoornis in de koolhydraat-stofwisseling hieruit zou kunnen blijken.

Uit tabel 40 blijkt, dat er voor de graviditeiten III tot en met V geen verslechtering optreedt. Alleen voor de groep van VI graviditeiten en meer blijkt er een verslechtering op te treden in de graviditeit, wanneer de fetal loss in deze graviditeit getoetst wordt aan die in de G'' graviditeiten.

Tabel 40

chi-kwadraat waarden van de toetsen van het kenmerk L/D.

Gravi- diteit Toets	GRAV. III	GRAV. IV	GRAV. V	GRAV. VI en meer
G versus G'	0,1 (NS)	0,8 (NS)	0,3 (NS)	0,1 NS
G versus G''	—	3,7 (NS)	1,7 (NS)	9,7 (SS)

Men zou hieruit mogen afleiden dat de multi-graviditeit bij een bepaalde groep patiënten inderdaad tot een verhoogd percentage fetal loss leidt.

Nu deze gegevens bekend zijn, kan men zich nog afvragen of de behandeling eveneens significante betekenis heeft ten opzichte van de voorafgaande graviditeit. Men kan tevens nagaan of er een significante verbetering optreedt in de laatste graviditeit van de niet-behandelde groep.

De uitslag van deze berekeningen vindt men in tabel 41.

Tabel 41

chi-kwadraat waarden behorende bij de toetsen van het kenmerk L/D.

Kenmerk Toets	RC—MI versus G graviditeit	RC—ZI versus G graviditeit
L/D	40,2 (SS)	0,3 (NS)

Voor deze berekening was het kenmerk „levend-dood” ter beschikking. Het voordeel van deze toets is, dat in dit geval de afloop van de graviditeiten binnen eenzelfde patiëntengroep is vergeleken.

De conclusie, die men aan bovenstaande toets mag verbinden is, dat de behandeling met insuline ook ten opzichte van de obstetri-

sche anamnese van de patiënten zelf een verbetering te zien geeft. Er is geen verbetering in de volgende graviditeit, wanneer de patiënte niet behandeld wordt.

Invloed van begin van de behandeling.

Uit de analyse van de ter beschikking staande gegevens is gebleken, dat het begin van de behandeling plaats heeft gevonden in het eerste, tweede of derde trimester van de graviditeit. Het tijdstip, waarop de curve pathologisch is bevonden, is hiertoe aanleiding geweest. Wanneer de patiënte pas in het tweede of derde trimester onder behandeling is gekomen, was natuurlijk niet anders mogelijk.

Om de juistheid van deze handelwijze te bepalen, hebben wij nagegaan of het resultaat van de behandeling, die in de eerste twee trimesters plaats vond, gunstiger is dan wanneer de behandeling in het derde trimester is begonnen.

Daartoe hebben wij de resultaten nog een getoetst voor dezelfde kenmerken (zie tabel 42).

Tabel 42

Kenmerken	Tijdstip behand.	Behandeling met insuline gestart in 1e of 2e trimester versus alleen behandeld in 3e trimester	
P/NP		0,3	(NS)
MS/NMS		0,023	(NS)
L/D		0,5	(NS)

Er kan geen verbetering aangetoond worden, zoals uit bovenstaande tabel blijkt, wanneer de behandeling in 1e of 2e trimester wordt begonnen t.o.v. het begin van de behandeling in het 3e trimester.

Men mag hieruit concluderen, dat men inderdaad de behandeling pas hoeft te starten zodra de curve pathologisch wordt.

CONCLUSIES

Bij 383 patiënten, die 1364 graviditeiten doormaakten en bij wie wij, na kennis genomen te hebben van haar obstetrische anamnese een glucose-tolerantietest hebben verricht, werden de fetal loss en andere pathologische kenmerken bestudeerd. 101 Patiënten werden met insuline behandeld, 282 patiënten vormden de controle-groep.

De volgende conclusies kunnen uit het onderzoek getrokken worden:

1. Het verloop van de bloedsuikercurve bij zwangere patiënten, die een onbelaste obstetrische anamnese hebben, ligt lager dan bij niet-zwangeren; eveneens is dit het geval met de post-prandiale bloedsuikerwaarden in de dagcurve.
2. Men moet op grond van het onderzoek, bij patiënten, die een belaste obstetrische anamnese hebben, aan de mogelijkheid van een pathologische bloedsuikercurve denken. Geringe stoornissen in het verloop van de bloedsuikercurve kunnen ernstige gevolgen hebben voor de afloop van de zwangerschap.
3. In betrekkelijk korte tijd kan een normale glucose-tolerantietest tijdens de zwangerschap pathologisch worden. Herhaalde controle van de glucose-tolerantietest bij patiënten, waarbij men een pathologische glucose-tolerantietest kan verwachten, is aan te raden.
4. Door het onderzoek kon worden aangetoond, dat de insuline-behandeling een vermindering van de pathologie van de zwangerschap ten gevolge heeft bij patiënten met een RC-curve. Onder pathologie van de zwangerschap wordt, zoals reeds vermeld, verstaan het optreden van een abortus, partus immaturus, macrosome en dode kinderen. Tevens kon worden aangetoond, dat het geboortegewicht vermindert ten gevolge van de insuline-behandeling. Ook kon worden aangetoond, dat de insuline-behandeling de frequentie van het optreden van de fetal loss vermindert. Om tot beslissende uitspraken te komen over het kenmerk congenitale afwijkingen en partus praematurus, waren de aantallen in de onderzochte groep patiënten te klein.

5. Ook is een significant gunstige invloed van de insuline-behandeling waar te nemen, wanneer men de fetal loss van de behandelde zwangerschap vergelijkt met de fetal loss in de anamnese van de behandelde patiënten.

Er treedt in de onderzochte groep patiënten geen verbetering op in het percentage fetal loss, wanneer de patiënten niet behandeld zijn. De behandelde groep patiënten is, wanneer men de fetal loss in de anamnese als maatstaf neemt, een in ongunstige zin geselecteerde groep patiënten.

6. De fetal loss bij de behandelde groep patiënten bedraagt 9,9 %. Voor het vertraagde type curve bedraagt de fetal loss 11,9 %, voor het praediabetische type 10,3 % en voor het diabetische type curve 0 %.
7. De fetal loss bedraagt in de onbehandelde groep 32,9 %; voor het vertraagde type 32,6 %, voor het praediabetische type 33,3 % en voor het diabetische type 42 %.
8. Bij het toenemen van het aantal graviditeiten ontstaat voor de 3e, 4e en 5e gravida geen verslechtering in de totale frequentie van de fetal loss. Wel is dit het geval voor de groep patiënten, die 6 of meer graviditeiten hebben doorgemaakt. Men zou geneigd zijn hieruit een verslechtering in de koolhydraattolerantie ten gevolge van de doorgemaakte zwangerschappen af te leiden.
9. Men mag, gezien de resultaten van het onderzoek, de behandeling beginnen wanneer de curve pathologisch wordt.

SAMENVATTING

Eerste gedeelte

In hoofdstuk 1 wordt het probleem in zijn algemeenheid gesteld. In de literatuur konden twee perioden worden onderkend, een periode, die zich bezig houdt met de katamnestiche onderzoeken; een tweede periode, waarbij de glucose-tolerantietest een belangrijke plaats inneemt.

In hoofdstuk 2 wordt nader ingegaan op het katamnestiche onderzoek. Hieruit blijkt, dat een aantal jaren voor het uitbreken van de manifeste diabetes de fetal loss reeds merkbaar verhoogd is.

De frequentie van de fetal loss neemt in ernst toe naarmate men het tijdstip van het uitbreken van de manifeste diabetes nadert. Of er sprake is van een praediabetische periode of een latent-diabetische periode kan door dit onderzoek niet worden uitgemaakt.

Onder praediabetische periode wordt verstaan een periode bij de vrouw, die gekenmerkt is door een hoge fetal loss, terwijl de patiënte geen symptomen van diabetes vertoont. De G.T.T. is in bepaalde opzichten gestoord.

Onder latent-diabetische periode wordt verstaan een periode die eveneens een hoge fetal loss heeft, doch waarbij de glucose-tolerantietest diabetisch verloopt zonder dat de patiënten klachten van diabetes hebben.

Behalve door de verhoogde fetal loss blijkt deze periode ook gekenmerkt te zijn door het hoge geboortegewicht van het kind.

Tevens volgt uit enkele onderzoeken, dat vrouwen, die aan kinderen met een hoog geboortegewicht het leven schenken, een grote kans hebben om diabetes te krijgen.

In hoofdstuk 3 wordt de moederlijke obesitas besproken. Het lijkt alsof deze afwijking de moeder predisponeert om later diabetes te krijgen, wanneer zij een aantal zwangerschappen heeft doorgemaakt. Deze zwangerschappen worden tevens door een hoge fetal loss gekenmerkt.

Volgens P i r a r t wordt de praediabetische levensperiode alleen gekenmerkt door het hoge geboortegewicht van de kinderen. De obesitas van de moeder en de praediabetes houden volgens hem geen verband met elkaar.

In hoofdstuk 4 wordt het belang van het verrichten van de glucose-tolerantietest bij vrouwen met een belaste obstetrische anamnese naar voren gebracht.

Uit de gegevens in de literatuur blijkt de divergentie in de onderzoekingsmethoden.

Sommige onderzoekers belasten slechts met 50 g glucose, anderen met 100 g. Velen bereiden de patiënten niet voor. Ook de bepalingsmethoden wijken van elkaar af.

Uit deze onderzoeken zijn evenwel enkele conclusies te trekken.

Kleine afwijkingen in de curve ten opzichte van de gestelde norm zijn volgens vele onderzoeken belangrijk. De curve dient gedurende de graviditeit herhaald te worden, wanneer deze in het begin ervan niet pathologisch uitvalt.

Door enkele auteurs worden de resultaten beschreven van insuline-behandeling bij patiënten met een gestoorde curve.

Door Wilkerson is de invloed van de insuline op het geboortegewicht aangetoond.

Na 5 jaar follow-up onderzoeken blijkt, dat reeds 2 % van de patiënten, die tijdens een voorafgaande zwangerschap met insuline behandeld waren, een manifeste diabetes hadden.

Door Lund en Weese zijn de curven, die bij patiënten met een belaste obstetrische anamnese gevonden waren, in diverse typen onderscheiden.

Zo vinden zij vlakke curven (FC), normale curven (NC), vertraagde curven (DC), praediabetische curven (PDC) en diabetische curven (DiC).

De criteria, die aan deze onderscheidingen ten grondslag liggen, worden aangegeven.

In hoofdstuk 5 worden de kenmerken van het kind nader besproken. De mogelijkheid van het bestaan van een verband tussen congenitale afwijkingen en suikerstofwisselingsstoornissen wordt overwogen.

In hoofdstuk 6 wordt de glucose-tolerantie bij normale zwangeren besproken.

Het blijkt overigens, dat de uitslag van de glucose-tolerantietest bij zwangeren gelijk is aan die, verricht bij niet-zwangeren. Zelfs blijkt uit sommige onderzoeken en uit het eigen onderzoek, dat de bloedsuikercurve voor alle waarden lager is dan bij niet-zwangeren.

Op grond van de literatuurstudie en eigen onderzoek en tevens na overleg met deskundigen worden de criteria vastgelegd, waaraan de G.T.T. moet beantwoorden tijdens de zwangerschap.

Als standaardwaarden worden die gekozen, welke door D a - n o w s k i worden aangegeven. De gemiddelde waarden van deze curven worden bij voorkeur aangehouden.

Verklaard wordt wat onder een vlakke, vertraagde, praediabetische en diabetische curve wordt verstaan.

Tweede gedeelte

In hoofdstuk 7 wordt aangegeven wat de opzet van het onderzoek is geweest en bij welke patiënten een G.T.T. is gedaan. Vervolgens wordt het behandelingsschema weergegeven.

Van 10 patiënten worden de post-prandiale bloedsuikerwaarden en de nachtwaarden weergegeven, benevens de uitkomsten van de belastingscurven.

In navolging van andere onderzoekers wordt nagegaan of de insuline-behandeling van patiënten met een belaste obstetrische anamnese en een pathologische G.T.T. significante verbetering tot gevolg kan hebben in de fetal loss en een significante invloed heeft op het geboortegewicht van het kind.

Daartoe worden de volgende kenmerken getoetst:

1. pathologisch — niet-pathologisch,
2. macrosoom — niet-macrosoom,
3. levend — dood,
4. congenitale afwijkingen — geen congenitale afwijkingen.

Er worden 573 patiënten aan het onderzoek onderworpen; zij maakten 2001 graviditeiten door.

Het resultaat van het onderzoek t.a.v. de verschillende afwijkingen bij de groep patiënten, die behandeld is, wordt vergeleken met dat van een niet-behandelde groep. Beide groepen hebben een pathologische G.T.T. gemeen.

In hoofdstuk 8 worden 190 patiënten geanalyseerd met een normale en een vlakke curve.

Bij 86 patiënten wordt een normale curve gevonden. Deze zijn niet in het onderzoek betrokken.

Bij 104 patiënten met een vlakke curve bedraagt de fetal loss 26,9 %.

Voortzetting van het onderzoek naar de oorzaak van de pathologische afloop van de zwangerschap blijkt gewettigd.

In hoofdstuk 9 wordt de groep van 383 patiënten geanalyseerd, die een z.g. Restcurve heeft tijdens de zwangerschap. Zij maakten 1364 graviditeiten door.

Van deze 383 patiënten zijn er 101 met insuline behandeld en 282 patiënten vormden de contrôle-groep.

Van beide groepen is verondersteld, dat ze in één factor van elkaar verschillen, nl. of ze wel of niet met insuline behandeld zijn.

De fetal loss bij de behandelde groep bedraagt 9,9 %, bij de niet-behandelde groep 32,9 %.

De pathologische afloop van de zwangerschap is geanalyseerd voor de verschillende typen curven en de verschillende kenmerken, zowel voor de behandelde als voor de niet-behandelde groep.

Nadat aangetoond is, dat noch het aantal doorgemaakte graviditeiten, noch het feit dat er diabetes in de familie voorkomt, van invloed is op de afloop van de graviditeit, wordt het grondmateriaal van de patiënten met RC aangegeven.

Uit het onderzoek is komen vast te staan, dat een insulinebehandeling van de onderzochte patiëntengroep een significante invloed heeft op de onderzochte kenmerken. Alleen voor het kenmerk congenitale afwijkingen waren de aantallen te klein, zodat hier geen uitspraak gedaan kon worden.

De fetal loss in de anamnese van de patiënten, welke met insuline behandeld zijn en die, welke niet met insuline behandeld zijn, werd berekend en wordt in hoofdstuk 10 beschreven.

Voor de eerste groep bedraagt deze in de voorlaatste graviditeit 52,8 % en 59,4 % in de voor-voorlaatste graviditeit.

Voor de niet-behandelde patiënten zijn deze percentages resp. 35,5 % en 30,9 %.

Uit het onderzoek is komen vast te staan, dat er bij de onderzochte groep patiënten geen significante verslechtering van de fetal loss optreedt in de voorlaatste zwangerschap, wanneer deze vergeleken wordt met de fetal loss in de voor-voorlaatste en in alle zwangerschappen, die aan de voorlaatste voorafgaan. Alleen wanneer dit aantal zwangerschappen de vijf overschrijdt, dan is er wel een verslechtering aan te tonen.

Uit het onderzoek blijkt tenslotte, dat men de behandeling van de patiënten pas behoeft te beginnen op het moment, dat de curve pathologisch wordt.

CONCLUSIONS

A study was made of the fetal loss and other pathological features in 383 patients, who went through 1364 gravidities and on whom we performed a glucose-tolerance test, after taking note of their obstetric histories. 101 Patients were treated with insulin, 282 patients constituted the control series.

The following conclusions can be drawn from this study:

1. The course of the bloodsugar curve in pregnant patients with an untroubled obstetric history is at a lower level than in non-pregnant women; this is also the case with postprandial blood-sugar values in the daycurve.
2. Based on the investigation, the possibility of a pathological bloodsugar curve should be considered in the case of patients with a troubled obstetric history. Slight disturbances in the course of the bloodsugar curve may seriously affect the outcome of the pregnancy.
3. During pregnancy a normal glucose-tolerance test may become pathological in a comparatively short time. Repeated control of the glucose-tolerance test in patients, in whom a pathological glucose-tolerance test can be expected, is advisable.
4. It could be demonstrated by this study, that treatment with insulin decreases the pathology of pregnancy. By pathology of pregnancy is understood, as has already been stated, the appearance of an abortus, immature partus, macrosomic and dead children.

At the same time it could be demonstrated, that birthweight decreases as a result of insulin treatment. Insulin treatment could also be shown to lower the frequency of the appearance of fetal loss.

For the purpose of arriving at conclusive statements about the characteristics congenital anomalies and premature partus, the numbers in the group of patients examined were too small.

5. A significantly favourable influence of the insulin treatment can also be observed, if the fetal loss of the treated pregnancy is compared with the fetal loss in the histories of the patients

treated. No improvement appears in the percentage of fetal loss, if the patients have not been treated. The group of patients treated is, if the fetal loss in their histories is taken as a standard, a group of patients selected in an unfavourable sense.

6. Fetal loss in the group of patients treated, amounts to 9,9 %. For the delayed type of curve fetal loss amounts to 11,9 %, for the prediabetic type 10,3 % and for the diabetic type 0 %.
7. In the untreated group fetal loss amounts to 32,9 % for the delayed type 32,6 %, for the prediabetic type 33,3 % and for the diabetic type 42 %.
8. By increase of the number of gravidities no deterioration arises in the total frequency of the fetal loss for the 3-rd, 4-th and 5-th gravida.

However, this does prove to be the case for the group of patients having gone through 6 or more gravidities. One would be inclined to infer from this a deterioration in the carbohydrate tolerance as a result of the preceding gravidities.

9. In consideration of the results of the study, treatment may be started, when the curve becomes pathological.
-

SUMMARY

First part

In chapter 1 the problem is posited in its generality. In the literature two periods could be distinguished; one period, which is concerned with katamnestic inquiries; a second period in which the glucose-tolerance test occupies an important place.

In chapter 2 the katamnestic investigation is more fully discussed. From this it appears, that a number of years before the outbreak of manifest diabetes fetal loss has perceptibly increased. The frequency of fetal loss increases in severity as the moment of outbreak of manifest diabetes is approaching. Whether there is question of a prediabetic period or a latent-diabetic period could not be determined by this study.

By prediabetic period is understood the period in the life of the woman marked by a high fetal loss, the patient showing no symptoms of diabetes. The G.T.T. is disturbed in certain respects.

By latent-diabetic period is understood a period also showing a high fetal loss, but in which the glucose-tolerancetest proceeds diabetically without the patient having the complaints of diabetes.

Besides the heightened fetal loss this period also appears to be characterized by the high birthweight of the child.

It also follows from some inquiries, that women, giving birth to children with a high birthweight, have a great chance of getting diabetes.

In chapter 3 maternal obesity is discussed. It seems as if this anomaly predisposes the mother to later diabetes, when she has gone through a number of pregnancies. These pregnancies are also characterized by a high fetal loss.

According to Pirart the prediabetic period of life is only characterized by the high birthweight of the babies. According to him there is no relation between obesity of the mother and the prediabetic state.

Chapter 4 demonstrates the importance of performing a glucose-tolerance test on women with a troubled obstetric history.

From the data given in the literature the divergence in the methods of investigation appears. Some investigators only charge with 50 g of glucose, others with 100 g. Many of them do not prepare the patients. The determination methods differ too.

However, from these investigations some conclusions can be drawn:

Small deviations in the curve, with regard to the norm fixed, are quite important, according to many inquiries. During the gravidity the curve ought to be repeated, if it does not turn out to be pathological at the onset.

By a few authors the results were described of an insulin treatment in patients showing a disturbed curve.

The influence of the insulin on the birthweight was demonstrated by *Wilkerson*.

After 5 years of follow-up examinations it appears, that no less than 2 % of the patients, treated with insulin during a previous pregnancy, had a manifest diabetes.

The curves found in patients having troubled obstetric histories, have been differentiated in various types by *Lund* and *Weese*.

Thus they find flat curves (FC), normal curves (NC), delayed curves (DC), prediabetic curves (PDC) and diabetic curves (DiC).

The criteria underlying these distinctions are set forth.

In chapter 5 the characteristics of the child are further discussed.

The possibility of the existence of a relation between congenital anomalies and disturbances in the carbohydrate-metabolism is considered.

In chapter 6 the glucose-tolerance in normal pregnant women is discussed.

For that matter, it appears, that the glucose-tolerance test in pregnant women is identical with those performed on non-pregnant ones.

It even appears from some investigations and from own study, that the bloodsugar curve is for all values lower than in non-pregnant women.

Based on the study of the literature and own inquiry and also after consultation with experts, the criteria are fixed which the G.T.T. must fullfill during pregnancy.

The values suggested by Danowski are chosen as a standard. The average values of these curves are preferably adhered to.

The definitions of a flat, delayed, prediabetic and diabetic curve are given.

Second part

In chapter 7 the purpose of the study is set forth and it is stated on what patients a G.T.T. was performed. Next the scheme of the treatment is expounded.

Of ten patients the postprandial bloodsugar values and the night values are mentioned with their charge curves.

In following of others investigators it is examined if insulin treatment of patients having troubled obstetric histories and a pathological G.T.T., may result in a significant improvement in the fetal loss and has a significant influence on the birthweight of the child.

The following characteristics are tested for that purpose:

1. pathological — non-pathological
2. macrosome — non-macrosome
3. alive — dead
4. congenital anomalies — non-congenital anomalies.

573 Patients were studied; they went through 2001 gravidities.

The result of the examination with respect to the various anomalies in the group of patients, who were treated, is compared with that of an untreated group. The two groups have a pathological G.T.T. in common.

In chapter 8 190 patients with a normal and flat curve are analysed.

In 86 patients a normal curve was found. These have not been involved in the study.

In 104 patients with a flat curve fetal loss amounts to 26,9 %.

Continuation of the inquiry to the causes of the pathological outcome of pregnancy seems justified.

In chapter 9 the group of 383 patients is analysed, who have a so-called rest-curve during pregnancy. They went through 1364 gravidities.

Of these 383 patients 101 were treated with insulin; 282 patients formed the controll group.

Of the two groups it is supposed, that they differ in one factor, namely, whether or not they were treated with insulin.

Fetal loss in the treated group amounts to 9,9 %, in the untreated group 32,9 %.

The pathological outcome of the pregnancy has been analysed for the different types of curves and the various characteristics, both for the treated and for the untreated group.

After it has been demonstrated, that neither the number of gravities gone through, nor the fact, whether diabetes occurs in the family, is of any influence on the outcome of the pregnancy, the basic material of the patients with a RC is given.

From the study it has been established, that insulin treatment of the group of patients examined, has a significant influence on the characteristics inquired into. Only for the characteristic congenital anomalies the numbers were too small, so that no statement could be made here.

The fetal loss in the histories of the patients, who were treated with insulin and those not treated with insulin was calculated and is described in chapter 10.

For the first group this amounts in the last gravidity but one to 52,8 % and to 59,4 % in the last gravidity but two.

For the untreated patients these percentages are respectively 35,5 % and 30,9 %.

By the study it has been established, that in the group of patients examined, no deterioration of the fetal loss appears in the last pregnancy but one, if it is compared with the fetal loss in the last pregnancy but two, and in all the pregnancies preceding the last but one.

Only when this number of pregnancies exceeds five, there is indeed a demonstrable deterioration.

Finally it appears from this study, that treatment of the patients may be started at the moment the curve becomes pathological.

SCHLUSZFOLGERUNGEN

An 383 Patientinnen, die 1364 Graviditäten durchmachten, und bei denen wir, nachdem wir von ihrer obstetrischen Anamnese Kenntnis genommen hatten, einen Glukosetoleranztest verrichtet haben, wurden der fetal loss und andere pathologische Kennzeichen studiert. 101 Patientinnen wurden mit Insulin behandelt, 282 Patientinnen bildeten die Kontrollgruppe.

Aus der Untersuchung können folgende Schlüsse gezogen werden:

1. Der Verlauf der Blutzuckerkurve bei schwangeren Patientinnen, die eine unbelastete obstetrische Anamnese haben, liegt niedriger als bei Nichtschwangeren; dies ist auch der Fall mit den postprandialen Blutzuckerwerten in der Tageskurve.
2. Auf Grund der Untersuchung ist bei Patientinnen, die eine belastete obstetrische Anamnese haben, an die Möglichkeit einer pathologischen Blutzuckerkurve zu denken. Geringfügige Störungen im Verlauf der Blutzuckerkurve können für den Ablauf der Schwangerschaft ernste Folgen haben.
3. In verhältnismässig kurzer Zeit kann ein normaler Glukosetoleranztest während der Schwangerschaft pathologisch werden. Bei Patientinnen, bei denen man einen pathologischen Glukosetoleranztest erwarten darf, empfiehlt sich eine wiederholte Kontrolle des Glukosetoleranztests.
4. Durch die Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass die Insulinbehandlung eine Verringerung der Pathologie der Schwangerschaft zur Folge hat. Unter Pathologie der Schwangerschaft wird, wie schon erwähnt wurde, das Eintreten von Abortus, partus immaturus, Makrosomie und Tod des Kindes verstanden.

Auch konnte nachgewiesen werden, dass das Geburtsgewicht infolge der Insulinbehandlung geringer wird. Ebenfalls konnte nachgewiesen werden, dass die Insulinbehandlung die Frequenz des Eintretens des fetal loss verringert.

Die Zahlen in der untersuchten Patientinnengruppe waren zu klein, um zu endgültigen Aussprüchen über das Kennzeichen

kongenitale Abweichungen und partus praematurus zu kommen.

5. Beim Vergleich des fetal loss der behandelten Schwangerschaft mit dem fetal loss in der Anamnese der behandelten Patientinnen lässt sich ein deutlich günstiger Einfluss der Insulinbehandlung beobachten.

In der untersuchten Patientinnengruppe tritt keine Verbesserung im Prozentsatz des fetal loss ein, wenn die Patientinnen nicht behandelt worden sind.

Die behandelte Patientinnengruppe ist, wenn man den fetal loss in der Anamnese als Massstab nimmt, eine in ungünstigem Sinne ausgewählte Patientinnengruppe.

6. Der fetal loss bei der behandelten Patientinnengruppe beläuft sich auf 9,9 v.H. Für die Kurve des verzögerten Typs beläuft sich der fetal loss auf 11,9 v.H., für den praediabetischen Typ auf 10,3 v.H. und für die Kurve des diabetischen Typs auf 0 v.H.
7. Der fetal loss beläuft sich in der unbehandelten Gruppe auf 32,9 v.H.; für den verzögerten Typ auf 32,6 v.H., für den praediabetischen Typ auf 33,3 v.H. und für den diabetischen Typ auf 42 v.H.
8. Bei einer Zunahme der Anzahl Graviditäten entsteht für die 3., 4. und 5. Gravida keine Verschlimmerung in der Gesamtfrequenz des fetal loss.
Dies ist wohl der Fall für die Gruppe von Patientinnen, die 6 oder mehr Graviditäten durchgemacht haben.
Man dürfte geneigt sein, hieraus auf eine Verschlimmerung in der Kohlenhydrat-Toleranz infolge der durchgemachten Schwangerschaft zu schliessen.
9. Man darf, in Anbetracht der Ergebnisse der Untersuchung, die Behandlung anfangen, wenn die Kurve pathologisch wird.

ZUSAMMENFASSUNG

Erster Teil

Im 1. Abschnitt wird das Problem ganz allgemein gestellt.

In der Literatur konnten zwei Perioden unterschieden werden; eine Periode, die sich mit den katamnestischen Untersuchungen beschäftigt; eine zweite Periode, in welcher der Glukosetoleranztest eine bedeutende Stelle einnimmt.

Im 2. Abschnitt wird auf die katamnestische Untersuchung näher eingegangen. Hieraus geht hervor, dass eine Anzahl Jahre vor dem Ausbruch des manifesten Diabetes der fetal loss schon merklich erhöht ist.

Je näher man dem Ausbruchsmoment des manifesten Diabetes kommt, umso höher wird die Frequenz des fetal loss. Durch diese Untersuchung kann nicht entschieden werden, ob von einer prae-diabetischen Periode oder von einer latenten diabetischen Periode gesprochen werden kann.

Unter praediabetischer Periode verstehen die meisten Autoren die Periode bei der Frau, die durch einen hohen fetal loss gekennzeichnet wird, während die Patientin keine Diabetessymptome aufweist. Der G.T.T. ist in bestimmten Hinsichten gestört.

Unter latenter diabetischer Periode wird eine Periode verstanden, die ebenfalls einen hohen fetal loss hat, wobei aber der Glukosetoleranztest diabetisch verläuft, ohne dass die Patientinnen Diabetesbeschwerden haben.

Es zeigt sich, dass diese Periode nicht nur durch einen erhöhten fetal loss, sondern auch durch das hohe Geburtsgewicht des Kindes gekennzeichnet ist.

Zugleich geht aus einigen Untersuchungen hervor, dass Frauen, die Kindern mit einem hohen Geburtsgewicht das Leben schenken, grosse Gefahr laufen Diabetes zu bekommen.

Im 3. Abschnitt wird die mütterliche obesitas besprochen. Es hat den Anschein, als ob diese Abweichung bei der Mutter prädisponiert später Diabetes zu bekommen, wenn die Frauen eine Anzahl Schwangerschaften durchgemacht haben. Diese Schwanger-

schaften werden ebenfalls durch einen hohen fetal loss gekennzeichnet.

Nach Pirart wird die praediabetische Lebensperiode nur durch das hohe Geburtsgewicht der Kinder gekennzeichnet. Die obesitas der Mutter und der praediabetes stehen nach ihm nicht zueinander in Beziehung.

Im 4. Abschnitt wird darauf hingewiesen, wie wichtig es ist, bei Frauen mit einer belasteten obstetrischen Anamnese den Glukosetoleranztest zu verrichten.

Aus den Angaben in der Literatur zeigt sich die Divergenz in den Untersuchungsmethoden.

Einige Untersucher belasten nur mit 50 g Glukose, andere mit 100 g. Viele bereiten die Patientinnen nicht vor. Auch die Bestimmungsmethoden weichen von einander ab.

Aus diesen Untersuchungen lassen sich aber einige Schlüsse ziehen:

Geringfügige Abweichungen in der Kurve hinsichtlich der festgesetzten Norm sind, wie sich aus vielen Untersuchungen ergibt, bedeutend. Die Kurve soll während der Gravidität wiederholt werden, wenn diese am Anfang derselben nicht pathologisch ausfällt.

Einige Autoren beschreiben die Ergebnisse einer Insulinbehandlung bei Patientinnen mit einer gestörten Kurve.

Wilkinson hat den Einfluss des Insulin auf das Geburtsgewicht dargelegt.

Nach fünf Jahren von follow-up Untersuchungen stellt sich heraus, dass schon 2 v.H. der Patientinnen, welche während einer vorherigen Schwangerschaft mit Insulin behandelt worden waren, einen manifesten Diabetes hatten.

Lund und Weese haben die Kurven, die bei Patientinnen mit einer belasteten obstetrischen Anamnese gefunden worden waren, in verschiedene Typen zerlegt.

So finden sie flache Kurven (FC), normale Kurven (NC), verzögerte Kurven (DC), praediabetische Kurven (PDC) und diabetische Kurven (DiC).

Die Kriterien, welche diesen Unterscheidungen zugrunde liegen, werden angegeben.

Im 5. Abschnitt werden die Kennzeichen des Kindes näher erörtert. Die Möglichkeit des Bestehens eines Zusammenhangs zwischen kongenitalen Abweichungen und Zuckerstoffwechselstörungen wird erwogen.

Im 6. Abschnitt wird die Glukosetoleranz bei normalen Schwangeren besprochen. Es zeigt sich übrigens, dass der Glukosetoleranztest bei Schwangeren dem bei Nichtschwangeren verrichteten ähnlich ist. Aus einigen Untersuchungen und aus der eigenen Untersuchung zeigt sich sogar, dass die Blutzuckerkurve für alle Werte niedriger ist als bei Nichtschwangeren.

Auf Grund des Literaturstudiums und der eigenen Untersuchung und auch nach Beratung mit Sachverständigen werden die Kriterien festgesetzt, denen der G.T.T. während der Schwangerschaft zu entsprechen hat.

Als Normalwerte werden die von D a n o w s k i angegebenen gewählt. Die Durchschnittswerte dieser Kurven werden vorzugsweise eingehalten. Es wird erläutert, was unter einer flachen, verzögerten, praediabetischen und diabetischen Kurve verstanden wird.

Zweiter Teil

Im 7. Abschnitt wird angegeben, was mit der Untersuchung beabsichtigt wurde und bei welchen Patientinnen ein G.T.T. verrichtet wurde. Weiter wird das Behandlungsschema wiedergegeben.

Von 10 Patientinnen werden die postprandialen Blutzuckerwerte und die Nachtwerte wiedergegeben. Zugleich wird die Belastungskurve dieser Patientinnen dargestellt.

Nach dem Vorbild anderer Untersucher wird nachgegangen, ob die Insulinbehandlung von Patientinnen mit einer belasteten obstetrischen Anamnese und einem pathologischen G.T.T. eine signifikante Verbesserung im fetal loss zur Folge haben kann und einen signifikanten Einfluss auf das Geburtsgewicht des Kindes hat.

Dazu werden folgende Kennzeichen nachgeprüft:

1. pathologisch — nicht pathologisch
2. makrosom — nicht makrosom
3. lebend — tot
4. kongenitale Abweichungen — keine kongenitale Abweichungen.

573 Patientinnen wurden der Untersuchung unterworfen; sie machten 2001 Graviditäten durch.

Das Ergebnis der Untersuchung hinsichtlich der verschiedenen Abweichungen bei der behandelten Patientinnengruppe wird mit dem der unbehandelten Gruppe verglichen. Beide Gruppen haben einen pathologischen G.T.T. miteinander gemeinsam.

Im 8. Abschnitt werden 190 Patientinnen analysiert welche eine normale und flache Kurve haben.

Bei 86 Patientinnen wurde eine normale Kurve gefunden. Diese sind nicht an der Untersuchung beteiligt.

Bei 104 unbehandelten Patientinnen mit einer flachen Kurve beläuft sich der fetal loss auf 26,9 v.H.

Die Fortsetzung der Untersuchung nach den Ursachen des pathologischen Ablaufs der Schwangerschaft erscheint berechtigt.

Im 9. Abschnitt wird die Gruppe von 383 Patientinnen analysiert, welche während der Schwangerschaft eine sog. Restkurve hat. Sie machten 1364 Graviditäten durch. Von diesen 383 Patientinnen sind 101 mit Insulin behandelt worden und 282 Patientinnen bildeten die Kontrollgruppe.

Von beiden Gruppen wurde vorausgesetzt, dass sie sich in einem Faktor unterscheiden, naml. ob sie wohl oder nicht mit Insulin behandelt worden sind.

Der fetal loss bei der behandelten Gruppe beläuft sich auf 9,9 v.H., in der unbehandelten Gruppe 32,9 v.H.

Der pathologische Ablauf der Schwangerschaft wurde für die verschiedenen Typen von Kurven und die verschiedenen Kennzeichen, sowohl für die behandelte wie für die unbehandelte Gruppe, analysiert.

Nachdem dargelegt worden ist, dass weder die Zahl der durchgemachten Graviditäten, noch die Frage ob Diabetes in der Familie vorkommt Einfluss auf den Ablauf der Gravidität hat, wird das Grundmaterial der Patientinnen mit RC bezeichnet.

Aus der Untersuchung hat sich ergeben, dass eine Insulinbehandlung der untersuchten Patientinnengruppe einen signifikanten Einfluss auf die untersuchten Kennzeichen hat. Nur für das Kennzeichen kongenitale Abweichungen waren die Zahlen zu klein, so dass darüber kein Urteil ausgesprochen werden konnte.

Der fetal loss in der Anamnese der Patientinnen welche mit Insulin behandelt worden sind und derer, welche nicht mit Insulin behandelt worden sind, wurde berechnet, und wird im 10. Abschnitt beschrieben.

Für die erste Gruppe beläuft sich dieser in der vorletzten Gravidität auf 52,8 v.H. und auf 59,4 v.H. in der drittletzten Gravidität. Für die unbehandelten Patientinnen sind diese Prozentsätze beziehungsweise 35,5 v.H. und 30,9 v.H.

Aus der Untersuchung hat sich ergeben, dass bei der untersuchten Patientinnengruppe keine Verschlimmerung im fetal loss eintritt in der vorletzten Schwangerschaft, wenn diese mit dem fetal los in der drittletzten Schwangerschaft und in allen Schwangerschaften die der vorletzten vorangehen, verglichen wird. Nur wenn diese Anzahl Schwangerschaften die fünf übersteigt, lässt sich wohl eine Verschlimmerung nachweisen.

Aus der Untersuchung ergibt sich schliesslich, dass man die Behandlung der Patientinnen anfangen darf in dem Moment, worin die Kurve pathologisch wird.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié le "fetal loss" ainsi que d'autres caractéristiques pathologiques chez 383 malades, qui traversaient 1364 grossesses et chez qui nous avons fait une épreuve de tolérance au glucose, après avoir pris acte de leurs antécédents obstétricaux.

101 Malades ont été traitées à l'insuline, 282 malades constituaient le groupe de contrôle.

De l'examen peuvent être tirées les conclusions suivantes:

1. Le cours de la courbe de glycémie chez les enceintes qui n'ont pas d'antécédents obstétricaux chargés, se trouve être plus bas que chez les femmes non-enceintes; c'est également le cas avec les valeurs glycémiques post-prandiales dans la courbe du jour.
2. Chez les malades ayant des antécédents obstétricaux chargés, on doit, en vertu de l'examen, penser à la possibilité d'une courbe glycémique pathologique. Des faibles perturbations dans le cours de la courbe de glycémie peuvent avoir de graves conséquences pour l'issue de la grossesse.
3. Dans un espace relativement court une courbe d'hyperglycémie normale peut devenir pathologique pendant la grossesse. Un contrôle réitéré de la courbe d'hyperglycémie est à recommander chez les malades chez qui on peut s'attendre à une courbe d'hyperglycémie pathologique.
4. L'examen a pu démontrer que le traitement à l'insuline produit une réduction de la pathologie de la grossesse.

Comme déjà dit, on entend par pathologie de la grossesse: l'incidence d'un avortement, d'un partus immaturus, d'enfants macrosomes et morts.

Nous avons également pu démontrer, que le poids de l'enfant à la naissance se trouve diminué par suite du traitement à l'insuline. Nous avons en outre pu démontrer que la traitement à l'insuline diminue l'incidence du "fetal loss".

Les nombres dans le groupe de malades examinées étaient trop petits pour arriver à des jugements décisifs sur la caractéristique de malformations congénitales et de partus praematurus.

5. On constate également une influence favorable significative du traitement à l'insuline, quand on compare le taux du "fetal loss" de la grossesse traitée avec celui du "fetal loss" dans les antécédents des malades traitées.
 Dans le groupe de malades examinée aucune amélioration dans le pourcentage du "fetal loss" ne se produit si les malades ne sont pas traitées. Si le "fetal los" dans les antécédents est pris comme norme, le groupe des malades traitées constitue un groupe de malades sélectionnées dans un sens défavorable.
6. Dans le groupe de malades ayant subi le traitement à l'insuline, le taux du "fetal loss" est de 9.9 %. Pour le type "courbe ralentie" ce taux est de 11,9 %, pour le type "courbe prédiabétique" 10,3 % et pour le type "courbe diabétique" 0 %.
7. Dans le groupe de malades non-traitées le taux du "fetal loss" est de 32,9 %, pour le type "courbe ralentie" 32,6 %, pour le type "courbe prédiabétique" 33,3 % et pour le type "courbe diabétique" 42 %.
8. Une augmentation du nombre de grossesses ne produit aucune aggravation dans la fréquence du "fetal loss" pour la 3e, 4e en 5e grossesse. Par contre c'est le cas pour le groupe de malades qui ont eu 6 grossesses ou davantage. On serait tenté d'en conclure à une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone par suite des grossesses traversées.
9. Les résultats de ces recherches autorisent de commencer le traitement dès que la courbe devient pathologique.

RESUME

Première partie

Dans le premier chapitre le problème se pose dans ses généralités.

On distingue dans la littérature deux périodes: une période qui s'occupe de recherches catamnestiques; une seconde où la courbe d'hyperglycémie occupe une place importante.

Le chapitre 2 traite plus amplement des recherches catamnestiques, Il en résulte que plusieurs années avant qu'un diabète manifeste se déclare, le "fetal loss" augmente sérieusement à mesure que l'on approche de l'instant où le diabète manifeste se déclare.

L'examen en question ne suffisait pas à déterminer s'il s'agit d'une période prédiabétique ou d'une période de diabète latent.

La plupart des auteurs entendent par période prédiabétique la période marquée par un "fetal loss" élevé, tandis que les malades ne montrent pas de symptômes de diabète. La courbe d'hyperglycémie est perturbée à certains égards.

Par période de diabète latent on entend une période également marquée par un "fetal loss" élevé, mais où l'épreuve d'hyperglycémie provoquée s'écoule de façon diabétique, sans que les malades souffrent d'embarras diabétiques.

On constate que cette période est marquée non seulement par un "fetal loss" élevé, mais encore par le poids élevé à la naissance.

Il ressort en outre de quelques recherches que des femmes, qui donnent le jour à des enfants d'un poids élevé à la naissance, ont de grandes chances de faire du diabète plus tard.

Le chapitre 3 traite de l'obésité maternelle. On dirait que cette infirmité de la mère prédispose au diabète, quand ces femmes ont traversé quelques grossesses. Ces grossesses sont aussi marquées par un taux élevé de "fetal loss".

D'après Pirart la période prédiabétique est marquée seulement par le poids élevé des enfants à la naissance. D'après lui, il n'y a pas de rapport entre l'obésité de la mère et le prédiabète.

Le chapitre 4 attire l'attention sur l'importance de l'épreuve de

tolérance au glucose chez des femmes dont les antécédents obstétricaux sont chargés.

Les données de la littérature démontrent la divergence dans les méthodes de recherche. Quelques investigateurs ne donnent que 50 gr. de glucose, d'autres 100 gr. Beaucoup d'entre eux ne préparent par les malades. Les méthodes de détermination diffèrent également.

Pourtant quelques conclusions peuvent être tirées des ces recherches:

De faibles déviations dans la courbe par rapport à la norme fixée sont importantes à en juger d'après de multiples recherches.

Pendant la grossesse la courbe doit être réitérée si celle-ci n'est pas pathologique au début.

Quelques auteurs donnent les résultats du traitement à l'insuline chez des malades à courbe perturbée.

Wilkinson a démontré l'influence de l'insuline sur le poids à la naissance.

Après cinq années de recherches follow-up on a constaté que déjà 2 % des malades, qui avaient été traitées à l'insuline pendant une grossesse antérieure, souffraient d'un diabète manifeste.

Lund et Weese ont distingué en différents types les courbes trouvées chez les malades dont les antécédents obstétricaux étaient chargés.

Ils trouvent des courbes plates (FC), des courbes normales (NC), des courbes ralenties (DC), des courbes prédiabétiques (PDC) et des courbes diabétiques (DiC).

Les critères qui sont à la base de ces distinctions, sont indiqués.

Dans le chapitre 5 les caractéristiques de l'enfant sont amplement discutés. Les possibilités de rapports entre les malformations congénitales et des irrégularités dans le métabolisme glucidique sont prises en considération.

Le chapitre 6 traite de la tolérance au glucose chez des femmes enceintes normales.

Il se trouve d'ailleurs que la courbe d'hyperglycémie chez des femmes enceintes est identique à celle chez des femmes non-enceintes. Il résulte même de quelques recherches et de celles faites par nous-mêmes, que la courbe de glycémie pour toutes les valeurs est plus basse que chez les femmes non-enceintes.

Partant d'une étude de la littérature et de nos propres recherches et après avoir consulté les experts, les critères sont fixés auxquels la courbe d'hyperglycémie doit répondre pendant la grossesse.

Comme valeurs normales nous avons choisi celles qui sont indiquées par D a n o w s k i. Les valeurs moyennes de ces courbes sont retenues de préférence.

Une explication de ce qu'on entend par courbe plate, ralentie, prédiabétique et diabétique est donnée.

Seconde partie

Dans le septième chapitre nous indiquons quel a été le mode des recherches et chez quelles malades une épreuve de tolérance au glucose provoquée a été faite. Puis le schéma du traitement est établi.

De 10 malades nous donnons les valeurs de glycémie post-prandiales et les valeurs nocturnes. Leurs courbes d'hyperglycémie sont également mentionnées.

A l'instar d'autres investigateurs nous avons vérifié, si le traitement à l'insuline des malades ayant des antécédents obstétricaux chargés et une courbe d'hyperglycémie pathologique peut produire une amélioration significative dans le "fetal loss" ainsi qu'une sur le poids de l'enfant à la naissance.

A cet effet nous avons vérifié les caractéristiques suivantes:

1. pathologique — non-pathologique
2. macrosome — non-macrosome
3. vivant — mort
4. malformations congénitales — pas de malformations congénitales.

573 malades ont été soumises à l'examen; elles traversaient 2001 grossesses.

Le résultat de l'examen par rapport aux différentes malformations dans le groupe des malades traitées est comparé à celui d'un groupe de malades non-traitées. Les deux groupes ont en commun une courbe d'hyperglycémie pathologique.

Dans le huitième chapitre on analyse 190 malades, qui ont une courbe normale et plate.

Chez 86 malades nous avons trouvé une courbe normale. Celles-ci ne sont pas impliquées dans les recherches.

Chez 104 malades nous avons trouvé une courbe plate. Ces malades ne sont également pas impliquées dans les recherches.

Dans le chapitre 9 nous avons analysé le groupe de 383 malades qui ont ce qu'on appelle une courbe-reste pendant la grossesse.

Elles traversaient 1364 grossesses. De ces 383 malades 101 ont été traitées à l'insuline et 282 malades constituaient le groupe de contrôle.

Pour ces deux groupes nous avons supposé qu'ils ne diffèrent que par un facteur, à savoir traitement à l'insuline ou non.

Le taux du "fetal loss" du groupe traité est de 9,9 %, celui du groupe non-traité est de 32,9 %.

Le résultat pathologique de la grossesse a été analysé pour les différents types de courbes et pour les différentes caractéristiques, tant pour le groupe traité que pour le groupe non-traité.

Après avoir démontré que ni le nombre des grossesses, ni la présence de diabète dans la famille n'influence le résultat de la grossesse, le matériel de base est donné pour les malades ayant une RC.

Les recherches ont établi qu'un traitement à l'insuline du groupe des malades examinés a une influence significative sur les caractéristiques examinées. Pour la caractéristique malformation congénitale les nombres cependant étaient trop petits pour arriver à un jugement.

Le "fetal loss" dans les antécédents des malades traitées à l'insuline et celles qui n'ont pas été traitées, a été calculé, et est décrit dans le dixième chapitre.

Pour le premier groupe le taux est 52,8 % pendant l'avant-dernière grossesse et 59,4 % pendant la grossesse qui précède l'avant-dernière.

Pour les malades non-traitées ces pourcentages sont respectivement 35,5 % et 30,9 %.

Les recherches ont établi que dans le groupe des malades examinées le "fetal loss" ne s'aggrave pas durant l'avant-dernière grossesse, comparativement au "fetal loss" durant la grossesse qui précède l'avant dernière, de même que pour toutes les grossesses qui précèdent l'avant-dernière.

On peut constater une aggravation quand le nombre de grossesses dépasse les cinqs.

Finalement les recherches démontrent qu'on peut commencer le traitement des malades au moment où la courbe devient pathologique.

LITERATUUR.

- Abaza, A., Varroud-Vial, J. et Rombouts, M. — Syndrome de Young - La Presse Med. 1953 - 61/23 - 495.
- Allen, E., M. D. — The glycosurias of pregnancy - Am. J. Obst. and Gyn. 1938 - 38 - 982.
- Babbot, D., M.D., Rubin, A., M.D. and Ginsburg, S.J., M.D. — The reproductive characteristics of diabetic men - Diabetes 1958 - 7 - 33.
- Barns, H. H. and Morgarris, M. E. — Prediabetic pregnancy - J. Obst. Gyn. Brit. Emp. 1948 - 55 - 449.
- Beek van, C. C. — Geciteerd door Hoet; Third Congress of International Diabetes Federation, 1958.
- Bix, H., Dr — Über Beziehungen zwischen mütterlichem Diabetes und Riesenkindern - Med. Klin. 1933 - 2 - 50.
- Botella Llusia, J. — Diabetes a Gestacion - Acta Gynec. Madrid 1959 - 10/3 - 125.
- Bouwduijk Bastiaanse van, M. A., Prof. Dr en Sindram I. S. — Diabetes and pregnancy - J. Obst. and Gyn. Brit. Emp. 1951 - 58 - 996.
- Carrington, E. R., M.D., Shuman, Ch. R., M.D. and Reardon H. S., M.D. — The value of the prediabetic state during pregnancy - Obst. and Gyn. 1957 - 9 - 664.
- Cobley J. F. C. C. and Lancaster, H. O. — Carbohydrate tolerance in pregnancy - The Med. J. of Australia 1955 - 1 - 171.
- Conn, J. W., M.D. and Arbor, A. — The prediabetic state in men; Definition, Interpretation, Implications - The Banting Memorial Lecture 1958.
- Cramer, H. — Diabetes mellitus and pregnancy - Canad. M. A. J. 1951 - 65 - 328.
- Danowski, T. S., M.D. — Diabetes mellitus - The Williams and Wilkins Comp. Balt. 1957.
- Futcher, P. H., M.D. and Long J., M.D. — Obesity and impaired carbohydrate metabolism in the "prediabetic" mother of large infants - J. Lab. and Clin. Med. 1952 - 40 - 801.
- Gilbert, J. A. L., M.D., F.R.C., M.R.C.P. — The association of obesity in the mother, large child and diabetes - Brit. Med. J. 1949 - 1 - 702.
- Gilbert J. A. L., M.D., F.R.C., M.R.C.P. and Dunlop, D.M., B.A., M.D. — Fetal loss in the prediabetic period - Brit. Med. J. 1949 - 1 - 48.
- Hagbard, L. — Pregnancy and diabetes mellitus - Acta Obst. et Gyn. Scand. 1956 - 35 - 583.
- Hagbard, L. — The "prediabetic" period from an obstetric point of view — Acta Obst. et Gyn. Scand. 1958 - 37/4 - 497.
- Herzstein, J., M.D. and Dolger, H., M.D. — The fetal mortality in the prediabetic period - Am. J. Obst. and Gyn. 1946 - 51 - 420.

- Hoet J. J., Gommers, A. and Hoet J. P.* — Clinical data on selected cases of prediabetes - Third Congress of International Diabetes Federation, Düsseldorf 21—25 juli, 1958.
- Hoet, J. P.* — Grossesse et diabète - Rapport présenté au 2-ième Congrès International de Thérapeutique, Bruxelles, 1949.
- Hoet, J. P. et Brasseur, L.* — Le métabolisme des glucides au cours de la gestation - Ann. d'Endocrin. 1945 - 15/1 - 26.
- Hoet, J. P.* — Prediabetic pregnancies and corticosteroids - Tendances actuelles en Gyn. et Obst. Genève, 1955.
- Hoet J. P., De Meyer, R. et Ricci, P. D.* — Régulations hormonales du pancréas endocrine - Extrait de la 4-ième Réunion d'Endocrin. 1957 - 399.
- Hoet, J. P.* — Praedabetes en foetale pathologie - Verslag van het diabetes-symposium, gehouden te Utrecht, 29 nov. 1956; Het Hormoon 1957 - 21/2 - 17.
- Hoet, J. P.* — Le prédiabète de la gestation, la mortalité périnatale et les malformations congénitales - Comité Medical Supérieur de L'Oeuvre National de l'Enfance, 22 febr. 1958.
- Hoet, J. P., De Meyer-Doyen, L. et De Meyer, R.* — Embryopathies virales et embryopathies métaboliques - Revue Med. de Liège 1958 - 13 - 112.
- Hurwitz en Jensen* — Geciteerd door Hoet - The New Eng. J. Med. 1946 - 234/10 - 327.
- Jackson, W. P. U., M.D.* — The prediabetic syndrome, large babies and the "pre"diabetic father - J. Clin. Endocrin. and Metabolism 1954 - 14 - 177.
- Jackson, W. P. U., M.D.* — A concept of diabetes - Lancet 1955 - 2 - 625.
- Jackson, W. P. U., M.D.* — Diabetic embryopathy - South Africa Med. J. 1960 - 34 - 151.
- Jackson, W. P. U., M.D.* — Prediabetes; A synthesis - Post graduate Med. J. 1955 - 35 - 287.
- Joslin, E. P., M.D.* — Diabetes mellitus - New Eng. J. Med. 1945 - 232 - 219.
- Katsch, G.* — Schwangerschaft als Belastungsprobe für Diabetikerinnen - Ztbl. für Gyn. 1950 - 24/A - 1756.
- Kriss, J., M.D. and Fletcher, P., M.D.* — The relation between infant birth-weight and subsequent development of maternal diabetes mellitus - J. Clin. Endocrin. and Metabolism 1948 - 8 - 380.
- Labbe, M. en Mouzaffer Chevki* — Geciteerd door Hoet J. P. en Brasseur, L. - Ann. d'Endocrin. 1954 - 15/1 - 26.
- Laplanche, Cl.* — Grossesse diabétique et prédiabétique: traitement hormonal - Thèse de Faculté de Med. de Paris, 1954.
- Lemerre, L.* — Diabète, prédiabète et grossesse - Revue Française de Gyn. et d'Obst. 1954 - 49 - 69.
- Lepage, F., Lemerre, L., Pirart, A. et Chibon, M.* — Étude du diabète et du prédiabète au cours de la puerperalité - Gyn. et Obst. 1958 - 57 - 19.
- Lewis* — Geciteerd door Posner, A. - Obst. and Gyn. 1955 - 5 - 268.
- Loo van der, H. Dr* — De betekenis van intra-uterine milieufactoren voor de perinatale sterfte - 1956.
- Lund, C., M.D. and Weese, W., M.D.* — Glucose tolerance and excessive large babies in non-diabetic mothers - Am. J. Obst. and Gyn. 1953 - 65 - 815.

Marazzini, F. — La tolleranza agli idrati di carbonio durante la gestazione, il travaglio ed il puerperio fisiologici. Il teste da carico di glucosio - *Ann. id. Ostet. e Ginec.* 1956 - 78/8 - 875.

Mastboom, J., Dr — Gegevens uit het jaarverslag van het Maria Paviljoen van het ziekenhuis de H. Joannes de Deo te 's-Gravenhage - 1958.

Miller, H. C., M.D. — The effect of diabetic and prediabetic pregnancy on the fetus and newborn infant - *J. Ped.* 1946 - 29/4 - 455.

Moreau, R., Deuil, R., Hadjissotiriou, G. et Laplanche, Cl. — L'Importance de la mortalité et la fréquence des gros enfants chez les diabétiques et les prédiabétiques - *La Semaine des Hopitaux* 1955 - 31/1 - 652.

Moreau, R., Deuil, R., Hadjissotiriou, G. et Laplanche, Cl. — Les causes de la mortalité foetale et de l'hypertrophie foetale chez les diabétiques et les prédiabétiques - *La Semaine des Hopitaux* 1955 - 31/1 - 656.

Moreau, R., Deuil, R., Hadjissotiriou, G. et Laplanche, G. — Traitement et prévention des accidents des grossesses diabétiques et prédiabétiques - *La Semaine des Hopitaux* 1955 - 31/1 - 662.

Moss, J. M. and Mulholland H. B. — Diabetes and pregnancy with special reference to the prediabetic state - *Ann. Intern. Med.* 1951 - 32 - 678.

Osinski — Geciteerd door Hoet, J. P. en Brasseur, L. - *Tendances actuelles en Gyn. et Obst.* Genève, 1955.

Pator, D. M., M.D. — Pregnancy and the prediabetic patient - *Am. J. Obst. and Gyn.* 1948 - 56 - 558.

Patterson, Mcl., M.D. and Burnstein, N., M.D. — Diabetes and pregnancy - *Arch. Int. Med.* 1949 - 83 - 390.

Pedowitz, P., M.D. and Shlevin, E. L., M.D. — The pregnant diabetic patient - *Am. J. Obst. and Gyn.* 1955 - 69 - 395.

Pedowitz, P., M.D. and Shlevin, E. L., M.D. — Perinatal mortality in the non-suspect diabetic patient - *Obst. and Gyn.* 1957 - 9 - 524.

Pedowitz, P., M.D. and Shlevin, E. L., M.D. — Diabetes mellitus and pregnancy - *Am. J. Obst. and Gyn.* 1958 - 76 - 417.

Pirart, J. — Prédiabète et grossesse - *Ann. d'Endocrin.* 1954 - 15/1 - 58.

Pomeranz, J., M.D., Stone, M. L., M.D. and Kirg, E. J., M.D. — The obstetric importance of obesity and "benign" glycosuria in prediagnosis diabetes - *Obst. and Gyn.* 1959 - 13/2 - 181.

Posner, A. Ch., M.D., Friedman, S., M.D. and Posner, L. B., M.D. — The large fetus - *Obst. and Gyn.* 1955 - 5 - 268.

Pyke, D. — *Acta Genetica*, Basel, 1957 - 7 - 91.

Reis, R. A., M.D., De Costa, E. J., M.D. and Allweis, D., M.D. — The management of the pregnant diabetic woman and her newborn infant - *Am. J. Obst. and Gyn.* 1950 - 60 - 1023.

Rike, P. M., M.D., F.A.C.P. and Fawcett, R. M., M.D. — Diabetes in pregnancy - *Am. J. Obst. and Gyn.* 1948 - 56 - 484.

Schweitzer, P. — De morbiditeit van diabetes mellitus - *Ned. Tijdschrift voor Gen.* 1958 - 2 - 2591.

Sheldon, J. H. — Maternal obesity - *Lancet* 1949 - 2 - 869.

Sindram, I. S. — Zwangerschap en suikerziekte - *Acad. Proefschrift*, 1955.

Sotto, L. S. J., M.D., Heimback D. P., M.D. and Siegner, A. W., M.D. — The non-suspect "prediabetic" state and pregnancy - *Am. J. Obst. and Gyn.* 1958 - 76 - 425.

Stander, H. J. — Textbook of obstetrics.

Stolte, L., Kessel van, H., Zonderland, J. und Hoeber, D. N. C. — Kohlenhydrat-Toleranz in Schwangerschaft und Wochenbett - Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1960 - 6 - 520.

Vaes. — Geciteerd door Hoet, J. P. - Verhandl. der Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 62 Kongress 1956 (p. 643-652).

Vinke, B., M.D., Nagelsmit, W. F. and Buchem van, S. P., M.D. — Some statistical investigations in diabetes mellitus - Diabetes 1959 - 8/2 - 100.

Wilkerson, H. L. C., M.D. and Remain, Q. R. — Studies of abnormal carbohydrate metabolism in pregnancy; the significance of impaired glucose tolerance - Diabetes 1957 - 6/4 - 324.

Wilkerson, H. L. C., M.D. — Pregnancy and the prediabetic state - Ann. of the New York Academy of Sciences 1959 - 82/2 - 219.

Wilkerson, H. L. C., M.D. — Maternal prediabetes and outcome of pregnancy; A preliminary report - Am. J. Publ. Health 1959 - 49/8 - 1032.

Worm, M., Dr — Embryopathie und perinatale Sterblichkeit bei Früchten diabetischer Mütter - Ztbl. für Gyn. 1957 - 48 - 1853.